Synthese und Untersuchung von N- und S-haltigen Polymeren als Strahlenschutzsubstanzen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Albrecht G. Heisler
aus Blankenfelde Krs. Teltow

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichstr. 3

Synthese und Untersuchung von N- und S-haltigen Polymeren als Strahlenschutzsubstanzen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Albrecht G. Heisler
aus Blankenfelde Krs. Teltow

Marburg/Lahn 1969

Diese Arbeit ist mit Unterstützung des Marburger Universitäts=
bundes gedruckt worden.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn als
Dissertation angenommen am: 29. 6. 1969

Tag der mündlichen Prüfung am: 2. 7. 1969

Berichterstatter: Doz. Dr. H. Ringsdorf
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1967 bis März 1969 im Institut für Polymere der Philipps-Universität Marburg/Lahn durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. F.H. Müller, dem Direktor des Instituts für Polymere, und Herrn Prof. Dr.Dr. E.H. Graul, dem Direktor des Instituts für Strahlenbiologie und Isotopenforschung der Philipps-Universität Marburg/Lahn, möchte ich für die Förderung dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.
Den Herren Doz. Dr. H. Ringsdorf und Dr. W. Rüther danke ich sehr herzlich für die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und wertvollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	7
1.1. Problemstellung	11
2. ALLGEMEINER TEIL	12
2.1. Synthese und Charakterisierung der Monomeren	12
2.1.1. Darstellung der S-Vinylthiokohlensäurederivate	12
2.1.2. Einfluß der Struktur auf die Polymerisations=geschwindigkeit der S-Vinylverbindungen	17
2.1.2.1. Reproduzierbarkeit der Messungen und $\sqrt{c_I}$-Gesetz	18
2.1.2.2. Polymerisationsgeschwindigkeiten (Vp) und Bruttoaktivierungsenergien der Monomeren	20
2.1.3. Acryl- und Methacrylsäurederivate	24
2.1.3.1. Acryl- und Methacrylhomocysteinthiolacton	24
2.1.3.2. N-Acryl- und N-Acetyl-2-methylthiazolidin	25
2.1.4. Ungesättigte biogene Amine	27
2.2. Darstellung und Charakterisierung der Polymeren	29
2.2.1. Radikalische Homopolymerisation	29
2.2.2. Bestimmung der Copolymerisationsparameter von N-Methacrylhomocysteinthiolacton bzw. N-Acryl-2-methylthiazolidin und Styrol	32
2.2.3. Synthese von testfähigen Polymeren durch Copolymerisation	34
2.3. Strahlenschutzuntersuchungen an röntgenbestrahlten Tieren	39
2.3.1. Toxizität der dargestellten Polymeren und Tierart	39
2.3.2. Qualitative Untersuchungen der Schutzwirksamkeit der dargestellten Polymeren	40
2.3.3. Quantitative Untersuchungen der langfristigen Schutzwirksamkeit der dargestellten Polymeren	43
2.3.3.1. Verwendete Parameter zur Ermittlung der Strahlenschäden bzw. der Strahlenschutzwirkung	43
2.3.3.2. Zeitabhängigkeit der Wirkung der makromolekularen Schutzstoffe	46
2.3.3.3. Vergleichende Untersuchungen mit niedermolekularen Modellverbindungen	50
2.3.3.4. Diskussion der Wirkweise der polymeren Schutzstoffe	56

Seite

2.3.4. Abhängigkeit der Schutzwirkung von der Applikationsart 57
2.3.5. Abhängigkeit der Schutzwirkung vom Molekulargewicht 58
2.3.6. Polymere Schutzstoffe mit leicht austauschbarem schutzwirksamem Gegenion 59
2.3.6.1. Histamin als Gegenion 59
2.3.6.2. Strahlenschutzuntersuchungen mit weiteren Polyelektrolyt-Typen 61
2.3.7. Histologische und Blutuntersuchungen 62
2.3.7.1. Blutuntersuchungen 62
2.3.7.2. Körpergewicht 63
2.3.7.3. Prozentualer Gewichtsverlust des Dünndarmes 65
2.3.7.4. Dünndarmhistologie 66
3. EXPERIMENTELLER TEIL 67
3.1. Synthese und Charakterisierung der dargestellten Verbindungen 67
3.1.2. Darstellung der S-Vinylthiokohlensäureester 68
3.1.3. Acryl- und Methacrylsäurederivate 71
3.1.4. Ungesättigte biogene Amine 72
3.1.5. Spektroskopische Charakterisierung der Monomeren und Polymeren 74
3.2. Polymerisation der Monomeren 74
3.2.1. Homopolymerisation 74
3.2.2. Copolymerisation 75
3.2.3. Copolymerisationsparameter 79
3.3. Kinetische Messungen des Polymerisationsverlaufs 80
3.3.1. Dilatometermessungen 80
3.3.2. Viskosimetrische Messungen an Polymeren 81
3.4. Tierversuche 83
3.4.1. Material und Methode 83
3.4.2. Sterblichkeit der Versuchstiere nach Behandlung mit makromolekularen Schutzsubstanzen 85
4. ZUSAMMENFASSUNG 94
5. LITERATURVERZEICHNIS 97
6. LEBENSLAUF 100

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0030

I. Einleitung

Vor rund 20 Jahren berichteten Patt und Mitarbeiter[1], daß bei prophylaktischer Gabe von Cystein die Überlebensrate von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung wesentlich erhöht werden konnte. Eine Steigerung der Resistenz biologischer Systeme gegen ionisierende Strahlen durch chemische Substanzen wurde seitdem in zahlreichen experimentellen und zusammenfassenden Arbeiten in der Literatur diskutiert.[2,3,4,5] Eine Vielzahl der Arbeiten auf dem Strahlenschutzgebiet sind rein empirische Untersuchungen, die sich wenig an die schon seit Beginn der chemischen Strahlenschutzforschung aufgestellten Theorien über evtl. Strahlenschutzmechanismen anlehnen. Neuerdings wird angestrebt, mit Hilfe der bisherigen Erfahrungen die Schutzmechanismen mit biochemischen und physikalischen Methoden zu untersuchen. Es seien hier nur Arbeiten über strahlenbedingte Veränderungen verschiedener Stoffwechselprozesse[6,7] ebenso wie Arbeiten über den Einfluß der molekularen Struktur auf die Schutzaktivität gegen strahlenverursachte Radikale erwähnt.[8,9,10,11]

Die in der Literatur beschriebenen Schutzsubstanzen[12] lassen sich dabei etwa in folgende Gruppen einteilen:

1) Reaktionsfähige Mercaptane (Cystein, Cysteamin)
2) Biogene Amine (Serotonin, Tryptamin)
3) Metabolite (Glukose)
4) Vitamine, Hormone (Pyridoxal-5-phosphat)

Für Ganzkörperschutz auch bei einer für unbehandelte Tiere letalen Strahlendosis haben sich in der Hauptsache Substanzen der 1. und 2. Klasse bewährt. Zur Erklärung der Schutzwirksamkeit der SH-haltigen Verbindungen existieren zahlreiche Theorien. Während z.B. Bacq pauschal einen Zellschock annimmt, setzen sich nach Eldjarn und Pihl[13] die Mercaptane mit freien S-H-Gruppen der Biomoleküle um und schützen diese durch Bildung von leicht rückspaltbaren gemischten Disulfiden vor der Oxydation durch die strahlenverursachten Primärradikale. Die Annahme, daß Mercaptane nur als Radikalfänger sich schon in Lösung mit den entstehenden Primärradikalen umsetzen, konnte

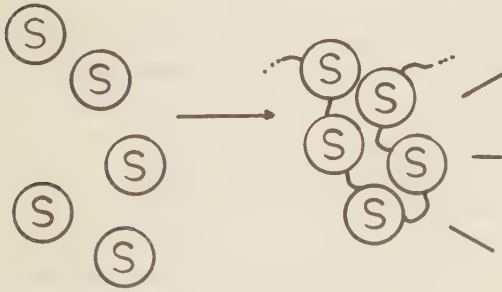
durch Künkel[14] weitgehend widerlegt werden.
Eine der Schwierigkeiten bei der Anwendung von Strahlenschutzsubstanzen, z.B. die Behebung von Krisensituationen bei Reaktorarbeiten oder der Schutz gefährdeter Zellsysteme bei der klinischen Strahlentherapie, liegt in der Zeitdifferenz zwischen Applikation der Schutzsubstanz und dem Strahleninsult. Ein brauchbarer Strahlenschutzstoff sollte mindestens im Stundenbereich Wirksamkeit besitzen.
Die Schutzwirkung der in der Literatur beschriebenen meist niedrigmolekularen Verbindungen ist zeitlich jedoch sehr begrenzt. Das Wirkungsoptimum fast aller dieser Verbindungen liegt bei einer Zeitdifferenz von nur 5 - 15 Minuten zwischen intravenöser Applikation (i.v.) und Strahleninsult.[15,16] Nur in wenigen Fällen ist es gelungen, Schutzstoffe mit längerer Wirkungsdauer zu finden.[17] Zum Beispiel hält die bei oraler Verabfolgung stark verminderte Wirksamkeit von Homocysteinthiolacton 2 - 3 Stunden an. Koch und Schwarze erklären dies durch die verzögerte Hydrolyse zu freien S-H-Gruppen.[18]

Außerdem wurde eine Reihe pharmakodynamischer bzw. hormonal, d.h. indirekt wirksamer Substanzen mit längerer Wirkungsdauer untersucht, wie z.B. das Reserpin[19] oder das Pro Östrogen Chlor-tris-(p-methoxyphenyl)-äthylen[20]. Diese Substanzen sind jedoch nur im subletalen Bereich, d.h. bei nicht tödlichen Strahlendosen, wirksam. Sie müssen einige Zeit vor Bestrahlung injiziert werden, da sie indirekt wirksam sind. Im Falle des Reserpins 12 - 36 Stunden, des Pro Östrogens 5 - 15 Tage vor dem Strahleninsult. Hierbei wird vom Reserpin das Serotonin (5-Hydroxytryptamin) freigesetzt, das dann den Schutzeffekt auslöst.[21] Chlor-tris-(p-methoxyphenyl)-äthylen bewirkt eine hormonal gesteuerte Resistenz des Organismus, die allerdings gering ist.

Vom Standpunkt ihrer Wirkungsdauer lassen sich demnach die Strahlenschutzsubstanzen in zwei Klassen einteilen. Einerseits in indirekt wirksame Schutzstoffe mit Wirkungszeiten im Tagebereich, allerdings nur mit geringem Schutzeffekt bei subletaler Strahlendosis; andererseits in direkt wirksame Substanzen

mit guten Schutzeffekten bei sonst letaler Dosis, jedoch nur mit Wirkungszeiten im Minutenbereich. Zwischen diesen beiden Substanzklassen gibt es keine Übergänge.

Diesen Übergang könnten makromolekulare Verbindungen aufgrund ihrer Struktureigenschaften darstellen. Geht man nämlich von niedermolekularen Schutzstoffen zu makromolekularen Verbindungen über, so sind dabei prinzipiell folgende neue Eigenschaften zu erwarten:[22)]



Langsame Ausscheidung durch den Organismus (vergl. Periston als Blutersatzstoff)

Depoteffekte durch verzögerte Freisetzung der Wirkgruppen

Spezielle Eigenschaften durch die Knäuel-Struktur (Sterische Effekte bzw. Nachbargruppeneinflüsse)

Durch verzögerte Ausscheidung des Makromoleküls aus dem Organismus sollte die durch das Polymere bedingte Schutzwirksamkeit langfristig bestehen bleiben. Durch Einflüsse der Nachbargruppen in dem geknäuelten Makromolekül reagieren funktionelle Gruppen anders als beim niedermolekularen Modell: Einerseits kann durch die Knäuel-Struktur der Polymeren eine Reihe von Reaktionen sterisch stark behindert werden. Andererseits können durch Nachbargruppeneffekte oder durch die Adsorption eines Substrats stark erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten auftreten. Es sei hier nur an Untersuchungen über die Oxydationsgeschwindigkeit von Polyvinylmercaptan erinnert.[23)] Overberger und Mitarbeiter finden dabei eine ca. 10 mal höhere Oxydationsgeschwindigkeit beim Polymeren als beim niedermolekularen Modell.

Als makromolekulare Strahlenschutzsubstanzen sind theoretisch folgende Typen möglich:

1) Makromoleküle, die unter Körperbedingungen in niedermolekulare Schutzstoffe zerfallen können:

2) Polymere, die unter Körperbedingungen langsam eine niedermolekulare Schutzsubstanz aus der Seitenkette abgeben können:

3) Polymere, die unter Körperbedingungen in einen niedermolekularen und einen hochmolekularen Schutzstoff zerfallen können:

Während in der Literatur Polymere als Testsubstanzen für in vitro Bestrahlungsversuche verwendet werden[24,25], gibt es nur wenige Arbeiten, in denen Polymere als Schutzstoffe beschrieben sind. Als erste polymere Testsubstanz wurde Periston (Polyvinylpyrrolidon) therapeutisch verwendet.[26] Ausgangspunkt hierbei war die Eigenschaft von Periston, toxische Stoffe zur Harnausscheidung zu bringen. Die von Burger[27] beschriebene Beeinflussung des Strahlensyndroms konnte von Graul, Danminger und Rüther jedoch nicht in vollem Maße bestätigt werden - wohl aber die Ausschwemmung von Radiotoxinen.[28] Als mögliche Strahlenschutzsubstanzen wurden von Overberger und Mitarbeitern zahlreiche synthetische Polymere vorgeschlagen, ohne daß bisher jedoch über Testergebnisse berichtet wurde.[29] Nach Bacq[30] scheinen sich weiterhin polymere Dextrane bzw. Mucopolysaccharide für eine lokale Schutzwirkung der Haut besser zu bewähren als Monosaccharide. Bisher ist Thiogel, eine mit freien SH-Gruppen substituierte Gelatine, das einzige untersuchte schwefelhaltige Polymere.[31] Nach Pany wird der mit dem oral verabreichten Präparat in Berührung kommende Intestinaltrakt geschützt, jedoch nicht das Knochenmark und andere radiosensible Zellen.

Im Rahmen von Untersuchungen über N- und S-haltige Polymere war es deshalb von Interesse, ungesättigte Verbindungen mit strahlenschutzfähiger Gruppierung zu polymerisieren und als eventuell langfristige Strahlenschutzstoffe zu untersuchen. Wie bereits weiter vorn erwähnt, haben sich als niedermolekulare Strahlenschutzsubstanzen N- und S-haltige Verbindungen (z.B. ß-Mercapto-äthylamin) sowie biogene Amine (z.B. Histamin und Serotonin) bewährt. Schutzstoffgruppierungen dieses Typs sollen in der vorliegenden Arbeit in Polymere eingebaut werden.

Zur Synthese derartiger Polymere sind entsprechende ungesättigte polymerisationsfähige Verbindungen notwendig. Hierfür geeignet sind besonders S-Vinylderivate der Kohlensäure, S-Vinylmercaptale und -monothioacetale, sowie Acryl- und Methacrylderivate z.B. von Homocysteinthiolacton und biogenen Aminen. Von diesen Monomerklassen wurden bisher lediglich die Formaldehydderivate näher untersucht.[32,33] Während entsprechende Acryl- und Methacrylderivate nicht bekannt sind, wurden S-Vinylkohlensäureester bisher nur qualitativ beschrieben.[34] Daher war es zunächst notwendig, außer der Synthese auch das Reaktionsverhalten dieser Monomerklassen zu untersuchen. Aus den skizzierten Gegebenheiten waren folgende Aufgaben der Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit:

1.1. Problemstellung:

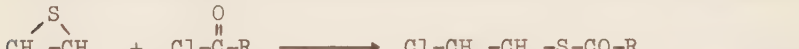
1) Untersuchungen von ungesättigten N- und S-haltigen Verbindungen sowie von ungesättigten biogenen Aminen.
   a) Synthese und Charakterisierung
   b) Reaktionsverhalten der Monomeren
   c) Synthese von makromolekularen Strahlenschutzsubstanzen
2) Untersuchung der Strahlenschutzwirksamkeit der dargestellten Polymeren.
   a) Einfluß der Zusammensetzung
   b) Zeitliches Wirkungsoptimum
   c) Einfluß des Molekulargewichts.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Synthese und Charakterisierung der Monomeren

2.1.1. Darstellung der S-Vinylthiokohlensäurederivate

Als Ausgangsverbindungen zur Synthese der S-Vinylthiokohlensäureester[35] boten sich die entsprechenden S-ß-Chloräthylverbindungen an. Diese sind durch die Reaktion von Äthylensulfid mit Chloroformiaten bzw. Chlorothioformiaten leicht zugänglich.



$$CH_2\text{-}CH_2 + Cl\text{-}C(=O)\text{-}R \longrightarrow Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}CO\text{-}R \qquad (I)$$

Die neu dargestellten S-ß-Chloräthylthio- bzw. -dithiokohlensäureester sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Ausbeuten, Siedepunkte und Brechungsindices der S-ß-Chloräthylthiokohlensäurederivate ($Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}CO\text{-}XR$)

Nr.	X-R	Ausbeute (% d.Th.)	Sdp. (°C/Torr)	n_D^{20}
II	$O\text{-}CH_3$	30,2	69/8	1,4884
III	$S\text{-}CH_3$	28,5	92/7	1,5584
IV	$S\text{-}C_2H_5$	30,2	75/3	1,5464

Durch Dehydrochlorierung mit K-t-butylat in Äther/t.Butanol bei 50°C wurden aus diesen S-ß-Chloräthylverbindungen (I) die entsprechenden S-Vinylthiokohlensäurederivate (V) hergestellt.

$$Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}CO\text{-}XR \ (I) \xrightarrow[-HCl]{\text{K-t.butylat}} CH_2{=}CH\text{-}S\text{-}CO\text{-}XR \ (V)$$

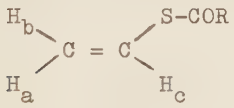
Die neu dargestellten S-Vinylthiokohlensäureester sind in Tabelle 2 zusammengefaßt, ihre Spektraldaten in Tabelle 3.

Tabelle 2: Ausbeuten, Siedepunkte und Brechungsindices der S-Vinylthiokohlensäureester

$CH_2=CH-S-CO-XR$

Nr.	XR	Ausbeute (% d.Th.)	Sdp. (^oC/Torr)	n_D^{20}
VI	$O-CH(CH_3)_2$	15,1	61,5/20	1,4636
VII	$S-CH_3$	6,4	62 /10	1,5635
VIII	$S-C_2H_5$	24,2	82,5/15	1,5501

Tabelle 3: Chemische Verschiebung τ, Kopplungskonstante J und C=O Valenzschwingung der S-Vinylthiokohlensäureester
(gemessen in C Cl_4, τ in ppm, J in Hz, ν in cm^{-1})



Nr.	R	τ_a	τ_b	τ_c	J_{ac}	J_{bc}	ν_{co}
VI	$OCH(CH_3)_2$	4,62	4,65	3,25	10,0	17,6	1715
VI_a [35]	$OC(CH_3)_3$	4,68	4,71	3,32	9,9	17,5	1715
VII	SCH_3	4,55	4,60	3,12	9,8	17,4	1650
VIII	SC_2H_5	4,57	4,63	3,13	9,7	17,3	1640
$VIII_a$ [35]	$SCH(CH_3)_2$	4,56	4,65	3,12	10,0	17,3	1650

Nebenreaktionen bei der Synthese der S-Vinylthiokohlensäureester

Bei der Dehydrohalogenierung der S-ß-Chloräthyl-thiokohlensäureester traten hochsiedende und dennoch vinylgruppenhaltige Bestandteile im Reaktionsgemisch auf, die bei der Dehydrohalogenierung von S-ß-Chloräthyl-O-methylthiolkohlensäureester (II) und von S-ß-Chloräthyl-O-äthylthiolkohlensäureester (II_a) näher untersucht wurden.

Durch fraktionierte Destillation wurde der S(ß-S-Vinylmercapto=äthyl(-O-methyl- bzw. O-äthylthiolkohlensäureester (IX, X) iso=liert:

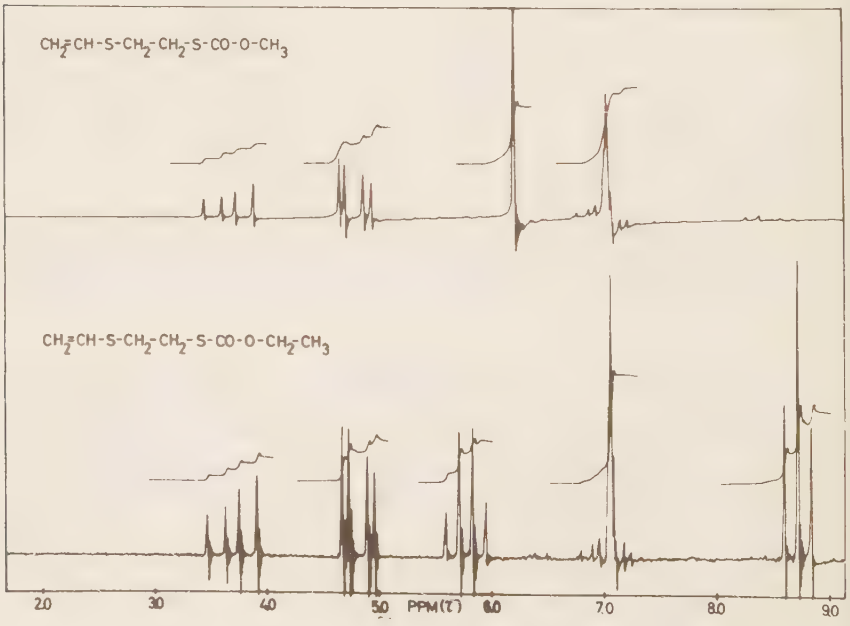
$CH_2=CH-S-CH_2-CH_2-S-CO-O-CH_3$ IX

$CH_2=CH-S-CH_2-CH_2-S-CO-OC_2H_5$ X

Die Verbindungen wurden durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren charakterisiert. Besonders die NMR-Daten sind beweisend für die Struktur der vorliegenden Verbindungen.

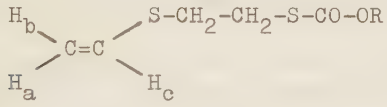
Abb. 1 gibt die NMR-Spektren des S(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-O-äthylthiolkohlensäureesters und S(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-O-methylthiolkohlensäureesters wieder.

Abb. 1: NMR-Spektrum von $CH_2=CH-S-CH_2-CH_2-S-CO-OCH_3$ (IX)
NMR-Spektrum von $CH_2=CH-S-CH_2-CH_2-S-CO-OC_2H_5$ (X)



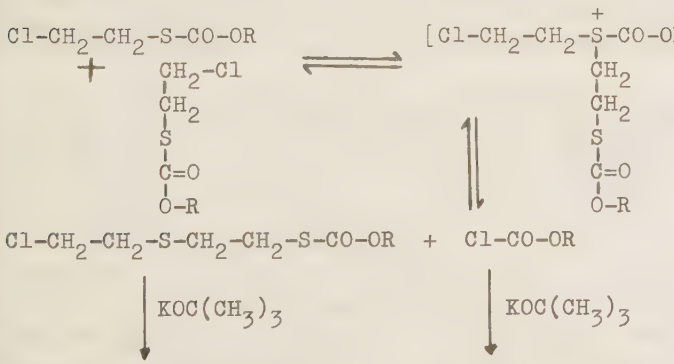
Es lassen sich eindeutig das Multiplett der Vinylgruppe bei τ = 3,68 bis τ = 4,80 ppm (vgl. Tabelle 4), das Multiplett für die 1,2-substituierte Äthylengruppe bei τ = 7,04 ppm und τ = 8,70 ppm ($-CH_3$) bzw. das Singulett für die O-Methylgruppe bei τ = 6,22 ppm erkennen.

Tabelle 4: Chemische Verschiebung τ, Kopplungskonstante J und C=O bzw. C=C Valenzschwingung ν der S(ß-S-Vinylmercaptoäthyl-)O-alkylthiolkohlensäureester (in CCl_4, τ in ppm, J in Hz) (ν in cm^{-1})



Nr.	R	τ_{H_a}	τ_{H_b}	τ_{H_c}	J_{ac}	J_{bc}	ν_{co}	$\nu_{c=c}$
X	C_2H_5	4,78	4,81	3,68	9,7	16,8	1710	1580
IX	CH_3	4,80	4,81	3,67	9,7	17,0	1710	1580

Für die Entstehung der Verbindungen (IX) und (X) kann folgender Reaktionsverlauf angenommen werden:



R = CH_3 (IX)
R = C_2H_5 (X)

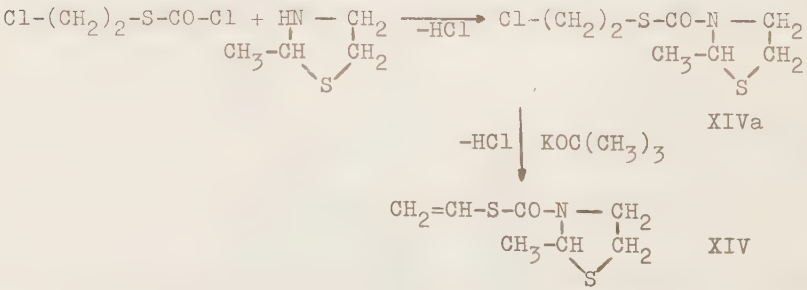
Die Reaktion verläuft offensichtlich basenkatalysiert, denn bei Erwärmen des S-ß-Chloräthyl-O-äthylthiolkohlensäureesters (IIa) auf 70 bzw. 140°C konnte nach Destillation der Substanz kein hochsiedender Anteil und damit keine S-ß-Chloräthylthioäther=verbindung isoliert werden.

Eine ähnliche Verbindung, nämlich S(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-S-vinyldithiolkohlensäureester (XIII), wurde in der Doktorarbeit von W.H.Daly[37] beschrieben. Daly postuliert für ihre Entstehung einen intramolekularen Reaktionsmechanismus unter Bildung eines Thiochloroformiats (XI), das in die S-ß-Chloräthylverbindung (XII) bzw. die Divinylverbindung (XIII) übergeführt wird.

Da jedoch die Reaktion in stark alkalischem Medium, nämlich mit einem Überschuß von K-t.butylat verläuft, ist ein derartiger intramolekularer Mechanismus unwahrscheinlich, da er als Zwischenprodukt ein Thiochloroformiat annehmen muß, das quantitativ zu dem entsprechenden O-t.Butylester umgesetzt würde.

N-Carbovinylthio-2-methylthiazolidin (XIV)

Als weiteres Thiokohlensäurederivat wurde das ungesättigte Thiocarbamat (XIV) durch Umsetzung von S-ß-Chloräthyl-thiolkohlensäurechlorid mit 2-Methylthiazolidin und anschließende Dehydrochlorierung dargestellt. Das 2-Methylthiazolidin war durch Kondensation von Cysteamin und Acetaldehyd leicht zugänglich.



Das ungesättigte Thiocarbamat (XIV) ist eine farblose Flüssigkeit. Ausbeuten und Eigenschaften sind in Tabelle 10, Abschnitt 2.1.3.2. wiedergegeben.

2.1.2. Einfluß der Struktur auf die Polymerisationsgeschwindigkeit der S-Vinylverbindungen

Im Falle der vorliegenden S-Vinylverbindungen war eine relativ hohe Polymerisationstendenz zu erwarten, da die im Start- und Wachstumsschritt entstehenden Kettenradikale durch die Möglichkeit einer Oktetterweiterung am Schwefel[38] stabilisiert werden können:

Einen Hinweis auf die hohe Reaktionsfähigkeit gegenüber Radikalen ergibt die Polymerisation der Verbindungen schon bei Zimmertemperatur.
Als Initiator für alle folgenden Polymerisationsversuche wurde AIBN verwendet (Zerfallsbereich 40 - 70°C).
Um dem Einfluß des Substituenten (R) auf den Polymerisationsverlauf zu ermitteln, war eine Bestimmung der Bruttopolymerisationsgeschwindigkeiten (V_p) der einzelnen Monomeren notwendig. Diese lassen sich aus den Zeit-Umsatzkurven rechnerisch oder graphisch ermitteln.

Zur Bestimmung der Polymerisationsumsätze sind verschiedene Methoden anwendbar. Die gravimetrische Bestimmung des Umsatzes einzelner Proben während der Polymerisation ist ein häufig geübtes, aber zeitraubendes Verfahren. Eine andere Möglichkeit ist die Messung der Änderung physikalischer Eigenschaften beim Übergang von Monomeren zum Polymeren wie z.B. des Brechungsindex oder der Viscosität. Besonders geeignet für Umsatzbestimmungen ist die Beobachtung der Volumenkontraktion, die infolge des Dichteunterschieds (10 - 25% Differenz) zwischen Monomerem und Polymerem bei der Polymerisation auftritt.

Die Volumenkontraktion wird dabei in Dilatometern gemessen. Sie ist proportional zum Umsatz und verläuft erfahrungsgemäß

unabhängig vom Molekulargewicht linear. Diese Methode zeichnet sich durch große Empfindlichkeit aus. Dies veranlaßte, die in der vorliegenden Arbeit zu messenden Polymerisationsvorgänge dilatometrisch zu verfolgen.[51)]

2.1.2.1. Reproduzierbarkeit der Messungen und $\sqrt{C_I}$ -Gesetz

Die Polymerisationsgeschwindigkeit der S-Vinylthiokohlensäure=ester wurde in modifizierten Dilatometergefäßen nach Schulz, Henrici und Olivé[39)] von 1,2 ml Inhalt gemessen. Dabei wurde unter genormten Bedingungen und unter Ausschluß von Sauerstoff gearbeitet. Die Reproduzierbarkeit der Messungen wird in Abb. 2 wiedergegeben.

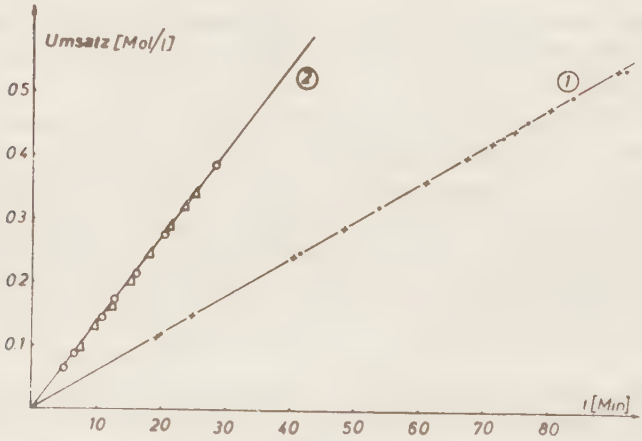


Abb. 2 Reproduzierbarkeit der dilatometrischen Messungen

Kurve 1 Styrol . 1. Ansatz bei 60°C
x 2. Ansatz

Kurve 2 CH_2=CH-S-CO-SC_2H_5 (VIII) . 1. Ansatz bei 50°C
▲ 2. Ansatz

'ür radikalisch verlaufende Polymerisationen ist für die mei='ten Vinylverbindungen die Polymerisationsgeschwindigkeit (V_p) er Wurzel der Initiatorkonzentration ($\sqrt{C_I}$) proportional.[40)]

$$V_p = K \cdot \sqrt{C_I} + K$$

Um zu überprüfen, inwieweit die $\sqrt{C_I}$-Abhängigkeit für die vorliegenden Monomeren erfüllt ist, wurde für die Verbindung $CH_2=CH-S-CO-SC_2H_5$ (VIII) der Polymerisationsverlauf bei 3 Initiatorkonzentrationen bestimmt (s. Abb. 3).

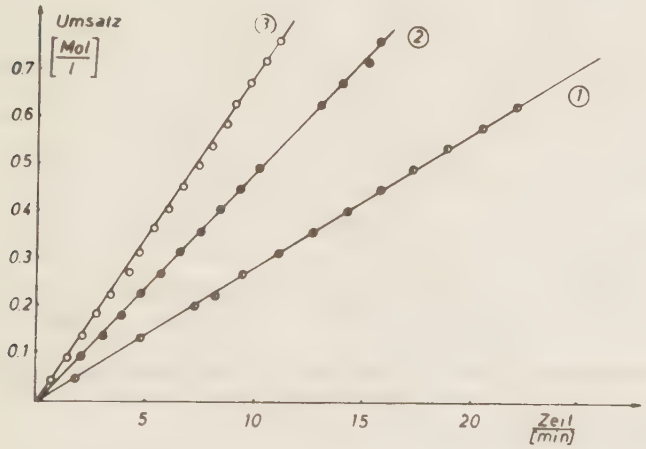


Abb. 3 Dilatometrisch gemessene Umsatz-Zeit-Kurven für die Polymerisation von $CH_2=CH-S-CO-S-C_2H_5$ bei 3 Initiatorkonzentrationen
Kurve 1 = 0,15 Mol - %AIBN
Kurve 2 = 0,385 Mol - %AIBN
Kurve 3 = 0,70 Mol - %AIBN

Die aus den Umsatz-Zeit-Kurven berechneten V_p-Werte sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5 Polymerisationsgeschwindigkeiten von $CH_2=CH-S-CO-SC_2H_5$ (VIII) bei 3 Initiatorkonzentrationen (60°C, in Substanz)

Mol-% AIBN	$V_p \cdot 10^{-3}$ $\left[\frac{Mol}{l.sec.}\right]$
0,15	0,47
0,385	0,86
0,70	1,13

Trägt man die V_p-Werte der Tabelle 5 gegen $\sqrt{C_I}$ auf, so erhält man eine Gerade. Es darf daher angenommen werden, daß auch für die übrigen S-Vinylthiokohlensäureester das $\sqrt{C_I}$ -Gesetz erfüllt ist.

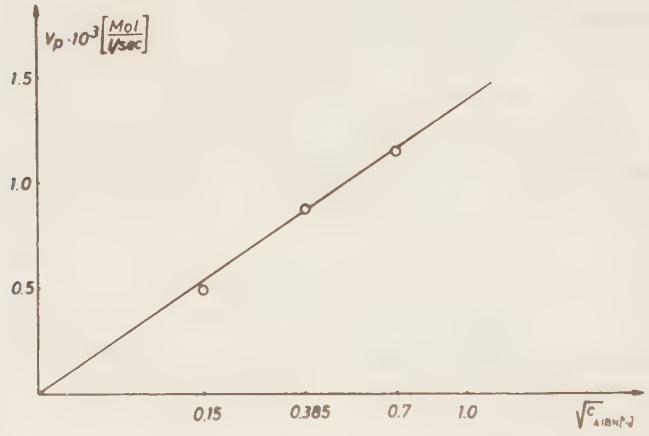


Abb. 4 Abhängigkeit der Polymerisationsgeschwindigkeit (V_p) von der Initiatorkonzentration für $CH_2=CH-S-CO-SC_2H_5$ (VIII)

2.1.2.2. Polymerisationsgeschwindigkeiten (V_p) und Bruttoaktivierungsenergien der Monomeren

Die Kontraktion der Monomeren (VI) - (VIII) wurde bei 50,3°C und 59,7°C mit einer Initiatorkonzentration (AIBN) von 0,35 Mol-% dilatometrisch gemessen und daraus die Zeit-Umsatz-Kurven ermittelt. Die Zeit-Umsatz-Kurven der S-Vinylthiokohlensäurederivate bei 50,3°C und 59,7°C sind in Abb. 5 zusammengefaßt.

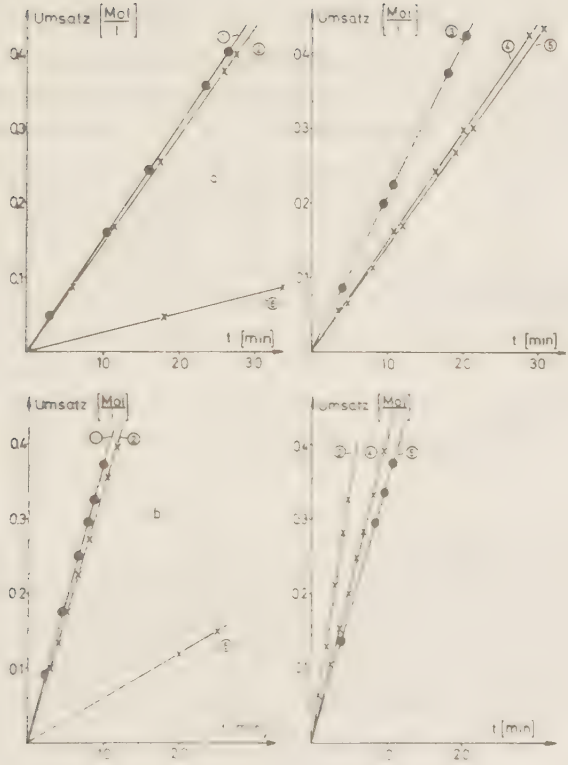


Abb. 5 Dilatometrisch gemessene Zeit-Umsatzkurven von S-Vinylthiokohlensäureestern

CH_2-CH-S.CO-R bei a) 50,3°C b) 59,7°C

	R			R	
Kurve 1	O-$CH(CH_3)_2$	(VI)	Kurve 3	S-CH_3	(VII)
Kurve 2	O-$C(CH_3)_3$	(VIa)[35]	Kurve 4	S-C_2H_5	(VIII)
Kurve 6	Styrol		Kurve 5	S-$CH(CH_3)_2$[35]	(VIIIa)

Aus den bei 2 verschiedenen Temperaturen erhaltenen V_p-Werten wird nach der Arrhenius-Gleichung[40] die Bruttoaktivierungs=

energie Ap der Polymerisation berechnet

$$Ap = 4{,}57 \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right) - \lg \frac{V_{p_{T_1}}}{V_{p_{T_2}}}$$

In Tabelle 6 sind die aus Abb. 5 berechneten V_p-Werte und die dazugehörigen Aktivierungsenergien zusammengefaßt.

Tabelle 6 Polymerisationsgeschwindigkeiten und Aktivierungsenergien der verschiedenen S-Vinylthiokohlensäureester $CH_2=CH-S-CO-XR$ (V)

Nr.	-XR	V_p bei 50,3°C $\left[\frac{Mol}{l.sec} \cdot 10^4\right]$	V_p bei 59,7°C $\left[\frac{Mol}{l.sec} \cdot 10^4\right]$	Ap $\left[\frac{Kcal}{Mol}\right]$
VI	$O-CH(CH_3)_2$	2,5	6,1	19,6
VIa	$O-C(CH_3)_3$	2,4	5,9	19,5
VII	$S-CH_3$	3,8	11,0	23,9
VIII	$S-C_2H_5$	2,4	7,2	24,9
VIIIa	$S-CH(CH_3)_2$	2,0	6,0	24,1
Styrol		0,4	0,9	18,7

Diskussion der Ergebnisse

Für die folgende Diskussion der kinetischen und physikalischen Messungen an den dargestellten Monomeren sind die entsprechenden Ergebnisse noch einmal in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tabelle 7 Kinetische und Spektraldaten von S-Vinylthiokohlensäureestern ($CH_2=CH-S-CO-X-R$)

Nr.	X.R	NMR-Daten $\tau_{H_B}-\tau_{H_C}$	NMR-Daten α +)	Kinetische Daten $V_p(\frac{Mol}{l.sec})$
VII	$S-CH_3$	1,48	0,195	1,10
VIII	$S-C_2H_5$	1,50	0,191	0,72
VIIIa	$S-CH(CH_3)_2$	1,52	0,186	0,60
VI	$O-CH(CH_3)_2$	1,39	0,211	0,61
VIa	$O-C(CH_3)_3$	1,39	0,211	0,59

+) $\alpha = \frac{J_{BC}}{\nu_{H_B} - \nu_{H_C}}$; dieser Wert wurde von W. Brügel[41] zur Charakterisierung von Vinylsystemen empirisch ermit-

telt. Die α -Werte für negativierte Doppelbindungen sind niedrig (z.B. CH_2=CH-O-C_2H_5; α = 0,153), für positivierte Doppelbindungen ist α hoch (z.B. CH_2=CH-CO-OC_2H_5; α = 1,83).

Vergleicht man die Mono- und Dithiokohlensäureester untereinander, so fällt am stärksten die Differenz bei den NMR-Daten auf. Der Einfluß der O-Alkyl- bzw. S-Alkylsubstituenten macht sich in einer sprunghaften Änderung des von Brügel[41] eingeführten α-Wertes bemerkbar, die auf eine geringere Polarität der Doppelbindung bei den O-Alkylverbindungen hindeutet. Die τ-Wert-Differenz zeigt die gleiche Erscheinung.

Vergleicht man die 3 Dithiolkohlensäureester untereinander, so zeigt sich, daß sich der induktive Effekt der S-Alkylsubstituenten ebenfalls noch eindeutig, wenn auch wesentlich geringer, bemerkbar macht.
Der α -Wert fällt von der S-Methylverbindung (0,195) zur S-Isopropylverbindung (0,186) ab, entsprechend den -I-Effekten dieser Substituenten.

Bei einem Vergleich der Bruttopolymerisationsgeschwindigkeit (V_p) der S-Vinylthiokohlensäurederivate zeigt sich eine klare Abhängigkeit von den aliphatischen Substituenten (R). Mit steigender Anzahl der C-Atome des Substituenten nimmt V_p ab. Anschaulich läßt sich dies durch die Auffächerung der Umsatz-Zeit-Kurven 3, 4 und 5 in Abb. 5 demonstrieren. Man kann diese Ergebnisse zunächst rein sterisch erklären. Der räumliche Anspruch der Alkylgruppen nimmt von der Methyl- zur Isopropylgruppe stark zu und behindert damit die Anlagerung des ankommenden Monomeren an das wachsende Kettenradikal, was sich am Kalottenmodell gut zeigen läßt.

Eine weitere Möglichkeit, die von der Methyl- zur Isopropylgruppe hin abfallende Polymerisationsgeschwindigkeit zu erklären, bietet der bereits an Hand der NMR-Daten diskutierte induktive Effekt der Alkylgruppen. Diese beeinflussen die Basizität des Vinylschwefelatoms und damit die Polarität der Doppelbindung. Je weniger der Schwefel als Elektronendonator

wirksam sein kann, um so größer ist die radikalische Polymerisationstendenz der S-Vinylmonomeren. Von der Methylgruppe ist daher der geringste, von der Isopropylgruppe der stärkste Effekt zu erwarten, was auch mit den V_p-Werten im Einklang steht. Induktiver und sterischer Effekt wirken also bei den S-Alkylsubstituenten in gleichem Sinne.

Zur Entscheidung darüber, welcher der beiden genannten Einflüsse das Polymerisationsverhalten bestimmt, können die V_p-Werte der O-Alkylverbindungen herangezogen werden. Auf Grund der bereits diskutierten NMR-Messungen liegen in den Monothiokohlensäureestern die weniger polarisierten C=C-Doppelbindungen vor. Die V_p-Werte der sterisch vergleichbaren O-Isopropyl-,O-t-Butyl- und S-Isopropylverbindungen unterscheiden sich jedoch innerhalb der Fehlergrenzen nicht. Es muß daher angenommen werden, daß bei der Polymerisation von S-Vinylthiokohlensäureestern der sterische Effekt die polaren Einflüsse überwiegt.

2.1.3. Acryl- und Methacrylsäurederivate

2.1.3.1. N-Acryl- und N-Methacryl-homocysteinthiolacton

Diese Verbindungen wurden durch Umsetzung von Homocysteinthiolacton mit den Säurechloriden in Gegenwart einer Base im Zweiphasensystem Wasser-Benzol dargestellt.

Die Verbindungen sind nadelförmig kristallisierende, farblose Substanzen, die radikalisch sowie anionisch polymerisierbar sind. Ihre Eigenschaften sind in Tabelle 8 und 9 wiedergegeben.

Tabelle 8 Ausbeuten, Schmelzpunkte und IR-Daten der Homocysteinthiolactonderivate. R-NH-CH(CH$_2$-S-CH$_2$)-CO

Nr.	R	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	IR [cm^{-1}]
XV	CH_2=CH-CO-	22	122	$\nu_{CO(S)}$ = 1690 $\nu_{CO(NH)}$ = 1660 $\nu_{C=C}$ = 1615
XVI	CH_2=C(CH$_3$)-CO-	19	126-29	$\nu_{C=O(S)}$ = 1690 $\nu_{C=O(NH)}$ = 1660 $\nu_{C=C}$ = 1615

Tabelle 9 Chemische Verschiebung τ und Kopplungskonstante J der Homocysteinthiolactonderivate (gemessen in CD_3OD; τ-Werte in ppm)

H_a, H_b, R an C=C; CO-NH-CH(CO-S, CH_2)-CH_2

Nr.	τ_{H_a}	τ_{H_b}	τ_{H_c}	τ_{-CH_3}	τ_{NH}	$\tau_{-\dot{C}-H}$	J_{AC}	J_{BC} [Hz]
XV	3,78	3,80	4,39	-	3,05	5,35	5,2	7,0
XVI	4,24	4,63	-	8,04	3,15	5,36	-	-

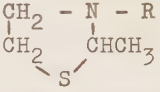
2.1.3.2. N-Acryl- und N-Acetyl-2-methylthioazolidin*)

N-Acryl- 2 Methylthiazolidin (XVII) wurde durch Umsetzung von 2-Methylthiazolidin mit Acrylchlorid dargestellt. Als Modell=

*) Im Rahmen eines vom Deutschen Akademischen Austausch-Dienst geförderten Studienaufenthaltes vom Oktober 1966 bis Juni 1967 an der Universität Aix-Marseille wurden die vorliegenden Thiazolidin-Derivate synthetisiert. Herrn Prof.Dr. J.Metzger, dem Direktor des Institut de Chimie organique/Institut de Chimie industrielle et de Petrochimie der Universität Aix-Marseille danke ich sehr herzlich für die wertvollen Ratschläge zu die=

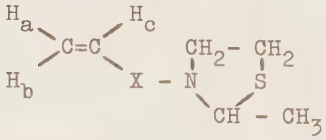
substanz für die Strahlenschutzuntersuchungen wurde außerdem das N-Acetyl- 2 methylthiazolidin (XVIII) synthetisiert. Die Produkte sind farblose Flüssigkeiten von relativ angenehmem Geruch. In Tabelle 10 sind außerdem die Thiokohlensäurederivate des Thiazolidins aufgeführt (vergl. 2.1.1.). Tabelle 11 enthält die NMR-Daten.

Tabelle 10 Ausbeuten, Siedepunkte, Brechungsindices und IR-Daten der Thiazolidinderivate.



Nr.	R	Ausbeute in % d.Th.	Sdp °C/Torr	n_D^{25}	IR ν [cm^{-1}] C=O	C=C str.
XVII	CH_2=CH-CO-	56,2	96/2	1,5498	1650	1615
XVIII	CH_3-CO-	49,5	103/2	1,5258	1650	-
XIV	CH_2=CH-S-CO	52	90/0,3	1,5745	1660	1590
XIVa	Cl-CH_2CH_2-S-C=O	57,7	130/1	1,5631	1650	-

Tabelle 11 Chemische Verschiebungen τ und Kopplungskonstanten J der Thiozolidinderivate gemessen in CCl_4 (τ in ppm, J in Hz)



Nr.	X	τ_{H_a}	τ_{H_b}	τ_{H_c}	$\tau_{-\dot{C}-H}$	τ_{CH_3}	J_{AC}	J_{BC}
XVII	-CO-	3,52	3,39	4,22	4,43	8,46	3,6	9,1
XIV	-S-CO-	4,60	4,63	3,15	4,74	8,49	9,7	17,5

sem Arbeitsgebiet und die großzügige Förderung dieses Arbeitsabschnittes. Den Herrn Dr. J.Roggero und J.L. Larice danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen.

2.1.4. Ungesättigte biogene Amine

Histamin, Tryptamin und Tyramin wurden in Wasser/Benzol mit Methacrylchlorid acyliert. Die entstandenen Methacrylamidderivate sind kristalline Substanzen, die in Lösung sehr leicht anionisch polymerisieren.

Durch das Vorhandensein zweier basischer Reaktionszentren bilden sich als Nebenprodukte leicht bifunktionell ungesättigte Derivate, die schwer abtrennbar sind und die bei der Polymerisation zu unlöslichen, vernetzten Produkten führen. Lediglich beim N-Methacryl-tryptamin (XIX) konnte die reine Monomethacrylverbindung isoliert werden, die dementsprechend beim Polymerisieren nicht vernetzt. Im Gegensatz dazu wurde beim Tyraminderivat (XXI) ausschließlich die Dimethacrylverbindung erhalten, was vor allem NMR-spektroskopisch klar gezeigt werden kann (vergl. Abb. 6).

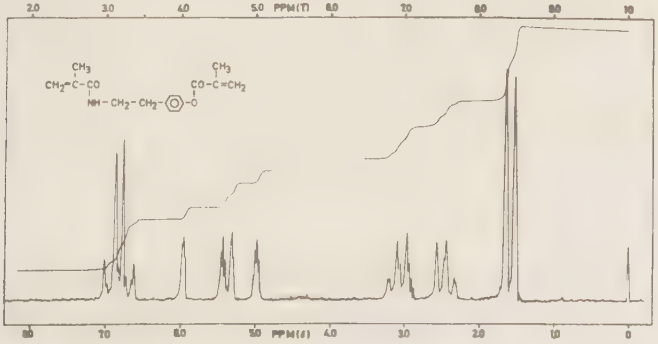


Abb. 6: NMR-Spektrum von Dimethacryltyramin (XXI) (in CD_3OD)

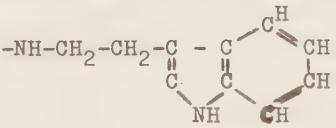
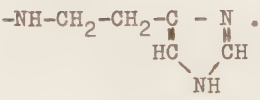
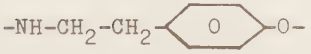
Die beiden Methacrylgruppen sind erwartungsgemäß klar unterscheidbar. Man findet die Geminalprotonensignale der Methacrylester-gruppe bei τ = 4,03 ppm und τ = 4,57 ppm, die der Methyl-Gruppe bei τ = 8,36 ppm. Die entsprechenden Signale bei der Methacrylamidgruppe liegen für die Geminalprotonen bei τ = 4,68 ppm und τ = 5,02 ppm, für die Methygruppe bei τ = 8,48 ppm.

In dem als Monomethacrylamid vorliegenden Histaminderivat (XX) konnte weder analytisch noch spektroskopisch die Dimethacryl-

Verbindung als Verunreinigung nachgewiesen werden. Daß sie dennoch in sehr geringen Mengen vorliegt, wurde durch die Polymerisation nachgewiesen, bei der in allen Fällen schwach vernetzte unlösliche und nur noch quellbare Polymere auftreten (vergl. Abschnitt 2.2.1.). Die Eigenschaften der Methacrylderivate der biogenen Amine sind in Tabelle 12 und 13 zusammengefaßt.

Tabelle 12: Ausbeuten, Schmelzpunkte und IR-Daten der Methacrylamid-Derivate

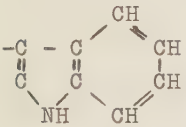
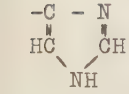
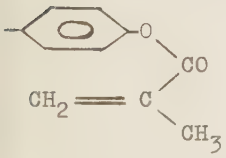
$CH_2=C(CH_3)-CO-R$

Nr.	R	Ausbeute in % d.Th.	Schmp °C	IR [cm^{-1}] $\nu_{C=O(NH)}$	$\nu_{C=}$
XIX		44	80	1665	161
XX		40	119	1650	161
XXI		6	90	1650	162

$\nu_{O-C=O}$ 1740

Tabelle 13: Chemische Verschiebungen τ und Kopplungskonstanten J der Methacrylamidderivate (in CD_3OD)
(τ in ppm, J in Hz)

H_a CH_3
C=C
H_b $CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}R$

R	τ_{H_a}	τ_{H_b}	τ_{CH_3}	$\tau_{N\text{-}CH_2}$	$\tau_{R\text{-}CH_2}$	J_{ab}	$J_{CH_2\text{-}CH_2}$
	4,73	5,05	8,49	6,93	7,40	1,2	7,0
	4,57	4,88	8,36	6,65	7,26	1,5	6,5
	4,68	5,02	8,48	6,92	7,55	-	8,0

2.2. Darstellung und Charakterisierung der Polymeren

2.2.1. Radikalische Homopolymerisation

Die dargestellten Monomeren wurden thermisch mit AIBN initiiert und polymerisierten sowohl in Lösung als auch in Substanz zu den linearen Homopolymerisaten. Ausnahmen hiervon waren das durch Spuren von Dimethacrylhistamin schwach vernetzte, quellbare Polymethacrylhistamin und das stark vernetzte Poly-dimethacryltyramin (vergl. Abschnitt 2.1.4.). Der Übergang der niedermolekularen Verbindungen in die Polymeren läßt sich IR-spektroskopisch durch das Verschwinden der C=C-Schwingung bei 1590 cm^{-1} leicht bestätigen, was in Abb. 7 am Beispiel des N-Carbovinylthio-2-methylthiazolidin (XIV) demonstriert werden soll.

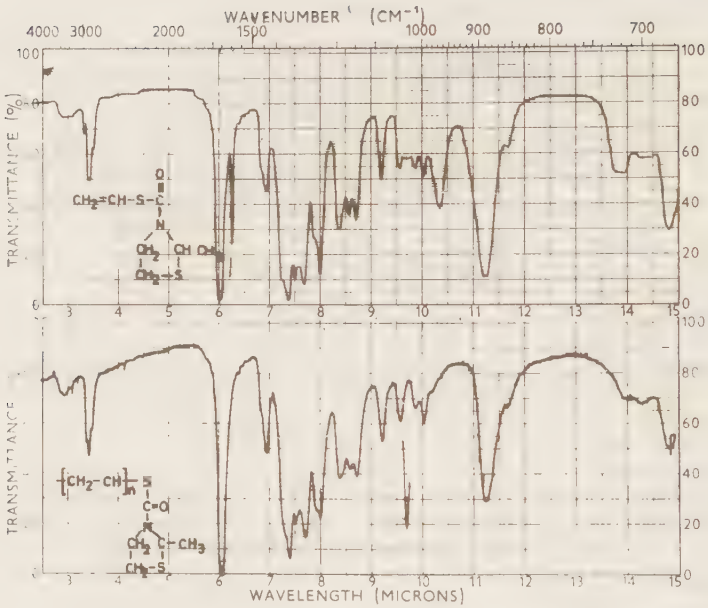
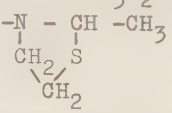


Abb. 7: Vergleichsspektren von N-Carbovinylthio-2-methyl= thiazolidin (XIV) und dem Polymeren

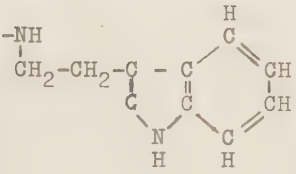
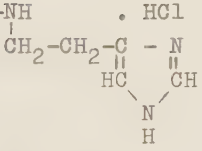
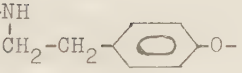
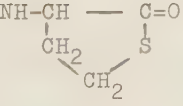
Der Polymerisationsverlauf der Monomeren wurde dilatometrisch verfolgt. Wie bereits in Abschnitt 2.1.2. diskutiert, wurde für die S-Vinylthiokohlensäureester der Einfluß der Substituenten auf das Polymerisationsverhalten detailliert untersucht. Alle anderen Proben wurden nach dem Ausfällen aus Äther nur analytisch und spektroskopisch charakterisiert sowie zur Abschätzung der Molekulargewichte viskosimetrisch vermessen. Die entsprechenden Daten sind in Tab. 14 zusammengefaßt.

Tabelle 14: Eigenschaften, Umsätze, Viskositäten und IR-Daten der Homopolymerisate (60°C, 0,35 Mol-%AIBN)

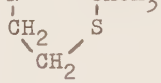
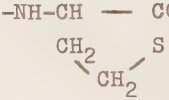
a) $\left[CH_2-\underset{\underset{S-CO-R}{|}}{CH}\right]$

Nr.	R	Polymerisationsdauer [min]	Umsatz [%]	η [cm^3/g]	$\nu_{C=O}$ [cm^{-1}]
XXV	$-S-CH_3$	36	20,5	-	1640
XXVI	$-S-C_2H_5$	55	18,2	40,1	1640
XXVII	$-O-CH(CH_3)_2$	45	17	-	1710
XXVIII		125	30	35,0	1650

b) Methacrylverbindungen $\left[CH_2-\underset{\underset{CO-R}{|}}{C(CH_3)}\right]$

XXIX		6 h	50	28,5	1650
XXX		12 h	18	vernetzt	1640
XXXI		12 h	40	vernetzt	1640 N-C=O 1720 O-C=O
XXXI		6 h	55	-	1640 N-C=O 1690 S-C=O

c) Acrylverbindungen $-\left[CH_2-\underset{CO-R}{CH}\right]-$

XXXIII		3	40	44,3	1650
XXXIV		6	38	-	1650

2.2.2. Bestimmung der Copolymerisationsparameter von N-Methacrylhomocysteinthiolacton (XVI) bzw. N-Acryl-2-methylthiazolidin (XVII) und Styrol

Um die Reaktionsfähigkeit von Methacrylhomocysteinthiolacton und Acryl-2-methylthiazolidin abschätzen zu können, wurden die beiden Monomeren mit Styrol copolymerisiert und die Parameter r_1, r_2 ermittelt.

Die Copolymerisation von N-Methacrylhomocysteinthiolacton (XVI) mit Styrol wurde in absoluter benzolischer Lösung mit AIBN initiiert und bei Umsätzen von 5-7% durch Eingießen in Methanol/Äther abgebrochen. N-Acryl-2-methylthiazolidin (XVII) und Styrol wurden in Substanz copolymerisiert. Die Umsätze wurden dilatometrisch verfolgt und ebenfalls bei 5-7% abgebrochen.

Die vorgegebenen Monomerverhältnisse M_1/M_2, die Umsätze, die analytisch gefundenen Stickstoffwerte und die daraus berechneten Einbauverhältnisse der Monomeren in die Copolymerisate (m_1/m_2) sind in Tab. 35 und 36 im experimentellen Teil wiedergegeben.

Die Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 wurden nach der Methode von Mayo und Lewis[42] ermittelt. Sie sind in Tabelle 15 zusammengefaßt. Abb. 8 zeigt die graphische Bestimmung von r_1 und r_2.

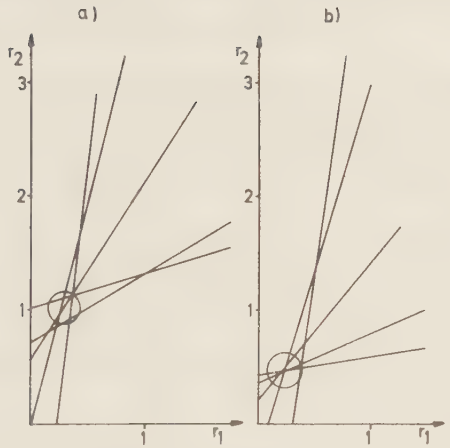


Abb. 8: Graphische Ermittlung von r_1 und r_2 für
a) N-Acryl-2-methylthiazolidin:Styrol (exp.Teil,Tab.35)
b) N-Methacrylhomocysteinthiolacton:Styrol (exp.Teil, Tab.36)

Tabelle 15: Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 der Acryl- bzw. Methacrylamidderivate (M_1) und Styrol (M_2)

Nr.		r_1	r_2
XVII	$CH_2 = CH - CO - N(-CH_2-S-CH_2-) - CH - CH_3$	0,3	1,04
XVI	$CH_2 = C(CH_3) - CO - NH - CH(-CH_2-CH_2-S-)-C=O$	0,24	0,46

Die Reaktivität der beiden Amide liegt damit höher als die von N-Octylmethacrylamid (r_1 = 0,2, r_2 = 1,8)

2.2.3. Synthese von testfähigen Polymeren durch Copolymerisation

Die Hauptschwierigkeit für den direkten Einsatz der dargestellten Homopolymerisate bei den Strahlenschutzuntersuchungen stellte zunächst die Unlöslichkeit der Polymeren in Wasser dar.

Um die Monomeren in wasserlösliche, testfähige Polymere überzuführen, wurden sie daher mit N-Vinylpyrrolidon radikalisch copolymerisiert. Die Copolymerisate sind abhängig von ihrem Gehalt an Vinylpyrrolidon in Wasser löslich.

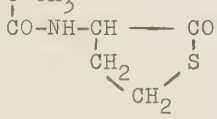
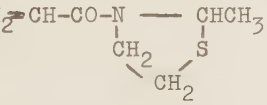
Vinylpyrrolidon wurde aus der Fülle der in Frage kommenden hydrophilen Monomeren deshalb ausgewählt, da es sehr gut körperverträglich ist (vergl. Periston). Hinzu kommt, daß, wie bereits in der Einleitung erwähnt, Vinylpyrrolidon die Ausschwemmung von Radiotoxinen erhöht.

Als weiteres Comonomeres war Acrylsäure von Interesse. Hierfür waren zwei Überlegungen maßgebend:
1) die Einführung einer Carboxylgruppe sollte es ermöglichen, durch Neutralisation Na^+/K^+-Ionen über das Polymere dem Körper zuzuführen. Dies sollte den als Strahlensyndrom auftretenden Elektrolytmangel mindern. Entsprechende Versuche mit NaCl-Lösungen ergaben deutliche Schutzeffekte.[43)]
2) Durch teilweise Neutralisation der Säuregruppe läßt sich ein konstanter intramolekularer pH-Wert einstellen, der damit das Hydrolyseverhalten am Polymeren festlegt.

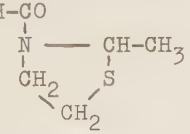
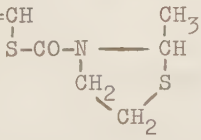
Tabelle 16 zeigt die Eigenschaften der dargestellten Copolymeren.

Tabelle 16: Umsätze, Zusammensetzungen und Viskositäten der dargestellten Copolymeren (60°C, 0,35 Mol-%AIBN)

a) N-Vinylpyrrolidon als Comonomeres (m_2)

Nr.	m_1	Umsatz [%]	Gew.-% m_1	Gew.-% m_2	η [$\frac{cm^3}{g}$]
XXXV	$CH_2=CH-S-CH_2-S-C_2H_5$	30	27	73	15
XXXVI	$CH_2=CH-S-CH_2-O-C_2H_5$	30	28,5	71,5	16,2
XXXVII		25	27	73	22
XXXVIII		40	86	14	-

b) Acrylsäure als Comonomeres (m_2)

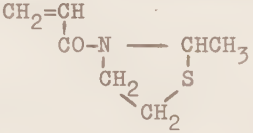
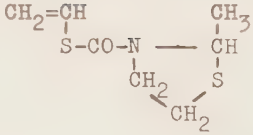
Nr.	m_1				
XXXIX		25	64	36	-
		22	46	54	28,4
XL		29	57	43	13,8

Darstellung von Terpolymeren mit Acrylsäure und N-Vinyl= pyrrolidon verschiedener Zusammensetzung

Wie in den Toxizitätsuntersuchungen der Polymeren gezeigt wer= den kann (vergl. Abschnitt 2.3.1.) erwiesen sich die Copolyme= ren mit Acrylsäure als sehr toxisch. Damit war es notwendig, auch Terpolymere der Monomeren mit Acrylsäure darzustellen, wobei als dritte Komponente wiederum Vinylpyrrolidon wegen sei= ner verträglichkeitssteigernden Wirkung verwendet wurde. Bei

Umsätzen von ca. 30-50% wurden die dilatometrisch kontrollierten Reaktionen durch Ausfällen in Äther abgebrochen und das Produkt durch mehrmaliges Umfällen aus Methylenchlorid/Äther gereinigt. Die eingebaute Säuremenge wurde durch Titration mit NaOH ermittelt. Die dargestellten Terpolymeren (Tab. 17) sind nur nach teilweiser Neutralisation der Carboxylgruppe gut wasserlöslich. Die Zusammensetzungen (Tab. 17) wurden aus Titrationswerten und Analysen berechnet.

Tabelle 17: Umsätze, Zusammensetzungen und Viskositäten der Terpolymeren (60°C, 0,35% AIBN, m_2 = Vinylpyrrolidon, m_3 = Acrylsäure)

Nr.	m_1	Umsatz [%]	Gew.-% m_1	m_2	m_3	η [$\frac{cm^3}{g}$]
XLI		40	31	66	3	13,8
XLII	"	55	44	13,5	42,5	29,0
XLIII	"	32	66	29	5	6,8
XLIV	"	28	38	57	4,8	12,0
XLV		26	60	35	5	14,7

Terpolymere mit austauschbarem Gegenion

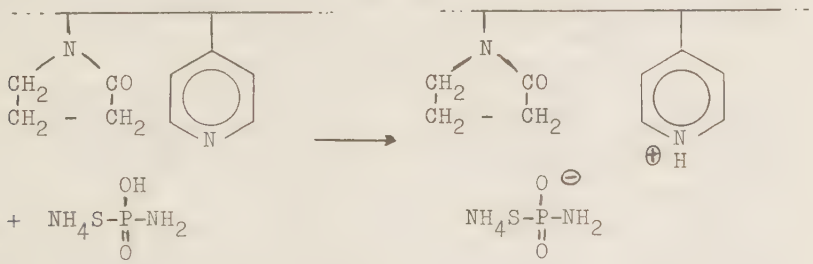
Die bisher dargestellten polymeren Schutzstoffe sind aufgrund ihrer Struktur theoretisch in der Lage, langsam niedermolekulare Komponenten hydrolytisch abzuspalten. Um nun zusätzlich eine kurzfristig austauschbare Gruppierung einzuführen, boten sich die Terpolymeren mit Carboxylgruppe als Träger eines rasch austauschbaren Gegenions an. Hierbei ist theoretisch die Kombination von langsam und schnell abspaltbarer Gruppierung am Polymeren gegeben. Als Gegenkation wurde Histaminium angelagert. Tabelle 18 gibt die Zusammensetzung der histaminhaltigen

Polyelektrolyte wieder, wie sie aus den Analysen berechnet wurde (vergl. Exp. Teil, Abschnitt 3.3.3.).

Tabelle 18: Zusammensetzung der Polyelektrolyte mit Histamin
m_1 = N-Acryl-2-methylthiazolidin
m_2 = Vinylpyrrolidon, m_3 = Acrylsäure

	Zusammensetzung in Gew-%			
Nr.	m_1	m_2	m_3	Histamin
XLVI	30	62	3	5
XLVII	29	60	4	7
XLVIII	62	28	4	6
XLIX	28	9	27	36

Um außerdem einen Polyelektrolyt mit austauschbarem Gegenanion herzustellen, wurde zunächst ein Copolymeres aus 10% 4-Vinyl=pyridin und 90% Vinylpyrrolidon mit Monoammoniumamido-thio=phosphat als Anion dargestellt. Das Diammonium-amidothiophos=phat wird von Åkerfeldt[44] als kurzfristig schutzwirksam be=schrieben.



Das entstehende Produkt gibt bei Raumtemperatur leicht H_2S ab.

Terpolymere mit verschiedenen Molekulargewichten

Prinzipielle Einwände von seiten der Medizin gegen die Verwen=dung von polymeren Schutzstoffen bezogen sich ursprünglich auf die Molekülgröße. Es wurde angenommen, daß makromolekulare Verbindungen nicht rasch genug in Zellsysteme als dem eigent=lichen Ort der Strahlenschädigungen eingeführt werden können. Um die Frage zu klären, war es notwendig, die Schutzwirksam=keit eines Polymeren in Abhängigkeit seines Molekulargewichtes

zu untersuchen. Von den Polymeren, die sich als schutzwirksam erwiesen haben, wurde das Terpolymere (XLI) mit 3% Acrylsäure, 66% Vinylpyrrolidon und 31% N-Acryl-2-methylthiazolidin ausgesucht.

Normalerweise fallen mit steigender Initiatorkonzentration die mittleren Molekulargewichts $\bar{M}$. Dementsprechend wurden die Monomergemische aus Vinylpyrrolidon, N-Acryl-2-methylthiazolidin und Acrylsäure mit 5 verschiedenen Initiatormengen (0,2 - 5%) initiiert. Die so erhaltenen Polymeren wurden nach zweimaligem Umfällen in Äther viskosimetrisch gemessen. Um die mittleren Molekulargewichte abzuschätzen, wurde die Viskositäts-Molekulargewichtsbeziehung verwendet,

$$\eta = K \cdot M^a ,$$

wobei K und a Konstanten abhängig von der Substanz sind. Da das Terpolymere (XLI) überwiegend aus Polyvinylpyrrolidon besteht, wurden die Konstanten von Polyvinylpyrrolidon übernommen ($K = 19{,}4 \cdot 10^{-7} \frac{cm^3}{g}$; $a = 0{,}64$). Die so erhaltenen relativen Molekulargewichte sind in Tabelle 19 wiedergegeben.

Tabelle 19: Initiatorkonzentration C_I, Umsätze, Viskositätszahl und mittleres Molekulargewicht $\bar{M}$ für das Terpolymere (XLI) (60°C, AIBN)

C_I [Mol%]	Umsatz [%]	η [$\frac{cm^3}{g}$]	$\bar{M} \cdot 10^{-3}$
0,2	35	12,5	25
0,35	40	18,8	29
1,5	33	26,5	81
3	43	14,6	32
5	34	9,2	15

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Viskositätszahl und damit die Molekulargewichte entgegen den Erwartungen mit steigender Initiatormenge nicht konstant abnehmen. Es fällt auf, daß bis zu einer Initiatorkonzentration von 1,5% die Molekulargewichte ansteigen. Sie zeigen erst bei höheren Initiatormengen ein normales Verhalten.

Zur Erklärung kann angenommen werden, daß sich hierbei mit wachsender Radikalkonzentration eine Zunahme des Verzweigungsgrades und eine Abnahme des mittleren Molekulargewichts der primären unverzweigten Moleküle überlagern. Bei hohen Initiatorkonzentrationen überwiegt dann die Abnahme des Molekulargewichts der primären Ketten.
Um dennoch ein Molekulargewicht im Oligomerenbereich zu erhalten, wurde ein Polymerisationsansatz mit 0,5% Benzylmercaptan als Kettenüberträger durchgeführt. Bei 14% Umsatz wurde die Polymerisation abgebrochen und das Polymere viskosimetrisch bestimmt. Die Viskositätszahl η betrug 3,15 $\frac{cm^3}{g}$ und das daraus berechnete Molekulargewicht ca. 3000.

2.3. Strahlenschutzuntersuchungen an röntgenbestrahlten Tieren

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, liegt die Hauptschwierigkeit niedermolekularer Strahlenschutzsubstanzen in ihrer zeitlich begrenzten Wirksamkeit. Lediglich wenn sie ca. 10-20 Minuten vor der Bestrahlung appliziert werden, zeigen sie eine Wirksamkeit im letalen Dosisbereich. Es war nun von Interesse zu untersuchen, inwieweit aufgrund der anfangs dargestellten Überlegungen makromolekulare Schutzstoffe der dargestellten Typen sich als langfristig wirksam erweisen würden.*) Darüber hinaus sollen im folgenden Wirkungsvergleich mit niedermolekularen Modellen sowie die Abhängigkeit des Schutzeffektes vom Molekulargewicht der Polymeren und der Applikationsart diskutiert werden.

2.3.1. Toxizität der dargestellten Polymeren und Tierart

Als Versuchstiere wurden 20-25 g schwere weibliche Mäuse (NMRI) und 200-300 g schwere Ratten (SIV 50) verwendet. Die Tiere wurden in Plexiglaskästen bei 22°C gehalten. Für die 200 KV Röntgenbestrahlung wurden mit Nylongittern abgedeckte Plexiglas-

*) Für die Möglichkeit, die Tieruntersuchungen im Institut für Strahlenbiologie und Isotopenforschung durchzuführen, danke ich Herrn Prof. Dr.Dr. E.H. Graul sehr herzlich.

kästen benutzt. Die Verbindungen wurden zu verschiedenen Zeiten vor der Bestrahlung entweder intraperitonal (i.p.) oder intravenös (i.v.) injiziert. Vor der Applikation war es notwendig, Toxizitätsuntersuchungen (akute und chronische Tox.) jeder Substanz durchzuführen. Hierfür wurden jeweils Kollektive mit 10 Tieren mit steigenden Substanzmengen behandelt und die Letalität nach 30 Tagen festgestellt. Die sich aus den Testen ergebende optimale Substanzmenge, das ist die höchste, nicht letale toxische Substanzdosis, wurde dann im Strahlenschutztest eingesetzt. Sie betrug für Mäuse zwischen 2 und 15 mg/Tier, für Ratten 5-30 mg/Tier.

2.3.2. Qualitative Untersuchungen der Schutzwirksamkeit der dargestellten Polymeren

Bei folgenden Voruntersuchungen unter gleichen Versuchsbedingungen ging es darum, aus den dargestellten Polymeren prinzipiell schutzwirksame Substanzen herauszufinden, die in weiteren Detailuntersuchungen für die zeit- und substanzabhängige Wirksamkeit verwendet werden sollten. Wie noch im nächsten Abschnitt anhand von Dosis-Effekt-Kurven gezeigt werden soll, beträgt die Dosis, bei der 50% der Kontrolltiere absterben ($LD_{50/30}$)

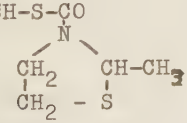
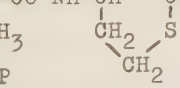
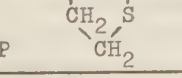
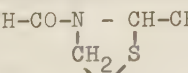
für Mäuse 630 rad und
für Ratten 670 rad

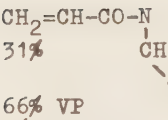
bzw. die Dosis, bei der 90% der Kontrollen absterben ($LD_{90/30}$)

für Mäuse 695 rad
für Ratten 745 rad.

Als Standardbedingungen wurden die Verbindungen bei 700-800 rad sowie bei 1/2 - 1 h Zeitdifferenz zwischen Applikation und Strahleninsult ($\triangle$ t a.r.) verwendet. In Tabelle 20 sind die qualitativen Ergebnisse der Schutzuntersuchungen wiedergegeben (vergl. Abschnitt 3.4.2., Exp. Teil).

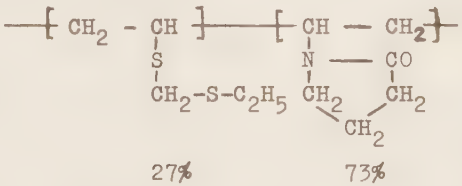
Tabelle 20: Bestrahlungsbedingungen und qualitative Schutzwirksamkeit der dargestellten Polymerschutzstoffe (VP = N-Vinylpyrrolidon, Acr = Acrylsäure, i.v. = intravenös, i.p. = intraperitoneal)

Copolymere Zusammensetzung in %	Dosis [rad]	Zeit Δt [h.a.r.]	Tiere Art	Tiere Zahl	gest. Tiere [%]	Applik.-Art	qualit. Wirksamkeit
27% $CH_2=CH-S-CH_2-S-C_2H_5$	800	1/2	Maus	116	95	i.p.	+
73% VP	800	1	Ratte	25	40	i.v.	++
30% $CH_2=CH-S-CH_2-S-CH(CH_3)_2$	800	1/2	Maus	60	100	i.p.	-
	700	1	"	120	91	i.p.	-
70% VP	800	1	"	120	100	i.p.	-
30% $CH_2=CH-S-CH_2-S-CH_3$	700	1/2	"	100	65	i.p.	+
	800	1/2	"	100	98	i.p.	+
70% VP	700	1	"	100	80	i.p.	+
	800	1	"	100	100	i.p.	-
30% $CH_2=CH-S-CH_2-O-C_2H_5$	700	1	"	120	80	i.p.	+
	800	1	"	120	100	i.p.	-
70% VP							
$CH_2=CH-S-CO$ 	800	1	Ratte	25	90	i.v.	-
	900	1	"	25	100	i.v.	-
57%							
43% Acr.							
$CH_2=C(CH_3)-CO-NH-CH-CO$ 	700	1/2	Maus	60	81	i.p.	+
	800	1/2	"	60	98	i.p.	+
27%	800	1	Ratte	20	15	i.v.	++
73% VP	900	1	"	20	70	i.v.	++
$CH_2=CH-CO-N-CH-CH_3$ 	700	1/2	Maus	120	70	i.p.	-
	800	1	Maus	120	100	i.p.	-
14%							
86% VP							
$CH_2=CH-CO-N-CH-CH_3$ 	700	1/2	Maus	60	91	i.p.	+
	800	1/2	"	60	98	i.p.	+
66%							
29% VP							
5% Acr							

	800	1/2	Maus	60	98	i.p.	+
	850	3	"	60	96	i.v.	++
	1000	3	Ratte	30	86	i.v.	+++

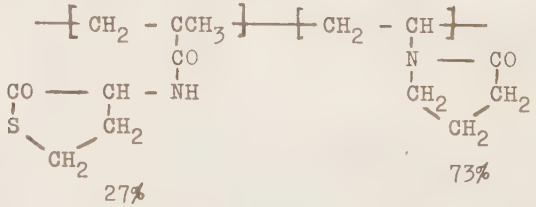
31%
66% VP
3% Acr

Aus der qualitativen Wirksamkeit ergibt sich, daß die Copolymeren mit Vinylpyrrolidon und S-Vinyl-S-äthylformaldehydmercaptal bzw. N-Methacrylhomocysteinthiolacton sowie das Terpolymere aus Vinylpyrrolidon, Acrylsäure und N-Acryl-2-methylthiazolidin (XLI) für Detailuntersuchungen geeignet sind. Sie werden im folgenden als S_1, S_2 und S_3 abgekürzt:

S_1: 

27% 73%

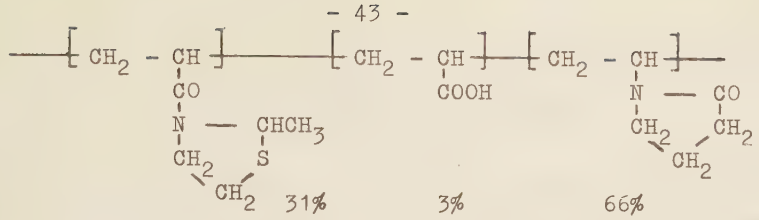
Das Copolymere S_1 läßt sich dem in der Einleitung erwarteten Typ 3 makromolekularer Schutzstoffe zuordnen, da es theoretisch unter Körperbedingungen in Äthylmercaptan (niedermolekularer Schutzstoff) und Polyvinylmercaptan (makromolekularer Schutzstoff) hydrolysieren kann.

S_2 

27% 73%

S_2 läßt sich Typ **2** makromolekularer Schutzstoffe (vergl. Einleitung) zuordnen. Theoretisch kann angenommen werden, daß die Amidstruktur unter Körperbedingungen hydrolytisch gespalten und Homocysteinthiolacton bzw. Homocystein als niedermolekularer Schutzstoff freigesetzt wird.

S_3:



S_3 kann ebenso wie S_2 entsprechend Typ 2 in eine niedermolekulare Komponente (2-Methylthiazolidin bzw. Cysteamin) und ein wirkungsloses Trägerpolymeres mit Säuregruppen hydrolysieren.

2.3.3. Quantitative Untersuchungen der langfristigen Schutzwirksamkeit der dargestellten Polymeren

2.3.3.1. Verwendete Parameter zur Ermittlung der Strahlenschäden bzw. der Strahlenschutzwirkung

Letalität im Versuchszeitraum von 30 Tagen

Bei der Ermittlung der Wirksamkeit von chemischen Strahlenschutzsubstanzen ist der Gebrauch der $LD_{50/30d}$ üblich, das ist die Dosis, bei der 50% der Tiere innerhalb von 30 Tagen sterben. Da die $LD_{50/30d}$ nur durch eine Dosis-Effekt-Kurve ermittelt werden kann, wurden die Versuchstiere in Gruppen eingeteilt und mit steigenden Dosen bestrahlt. Die Dosisbereiche lagen zwischen 700 iund 1200 rad.

In einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Bestrahlung wurden täglich die Todesfälle in allen Versuchsreihen kontrolliert. Trägt man die Summe der Todesfälle nach 30 Tagen gegen die Dosis auf, so erhält man S-förmige Dosis-Effekt-Kurven, deren Wendepunkte bei der $LD_{50/30d}$ liegen. Bei der Auswertung strahlenbiologischer Ergebnisse ist es üblich, die Mortalität in Probiteinheiten gegen die log Dosis (in rad) aufzutragen, da sich hierbei Geraden ergeben, welche eine genauere Versuchsauswertung im LD_{50}-Bereich zulassen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Mortalität in Probit-logarithmischen Raster gegen den log (Dosis in rad) aufgetragen (Umrechnung von %-Werten in Probit-Einheiten vergl. Geigy-Tabellen[45]). Aus dem Vergleich der $LD_{50/30d}$ ungeschützter Tiere mit der $LD_{50/30d}$ geschützter

Tiere ergibt sich der Dosis-Reduktions-Faktor (DRF).

$$DRF = \frac{LD_{50/30d}\ \text{geschützt}}{LD_{50/30d}\ \text{ungeschützt}}$$

Wenn z.B. ein DRF-Wert von 1,5 errechnet wurde, so bedeutet das, es tritt bei den behandelten Tieren eine 50%ige Mortalität erst auf, wenn sie mit der 1,5-fachen $LD_{50/30d}$ bestrahlt werden, die für die unbehandelten Kontrolltiere ermittelt wurde.

Ermittlung der Dosis-Effekt-Kurven für Kontrolltiere

Um einen festen Bezugswert zur Bestimmung der DRF-Werte der dargestellten polymeren Schutzstoffe zu erhalten, wurden zahlreiche Bestrahlungsversuche mit unbehandelten Tieren durchgeführt. Die Versuche zur Ermittlung der Dosis-Effekt-Kurven von Kontrolltieren, d.h. von ungeschützten Tieren der verwendeten Stämme, sind in Tabelle 21 zusammengefaßt:

Tabelle 21: Röntgendosis, Tierzahl und Mortalität nach 30 Tagen für Kontrolltiere (Stamm)

a) Mäuse (NMRi)			b) Ratten (SIV50)		
Dosis [rad]	Tierzahl	Mortalität 30d p.r.[%]	Dosis [rad]	Tierzahl	Mortalität 30d p.r.[%]
500	100	6	550	60	15
550	100	13	600	50	30
600	100	40	650	50	52
650	100	70	700	50	70
700	100	92	800	60	98
750	100	100	900	50	100
800	100	100			

Die den Werten aus Tabelle 21 entsprechenden Dosis-Effekt-Kurven und die Demonstration der Bestimmung der $LD_{50/30d}$-Werte gibt Abbildung 9 wieder.

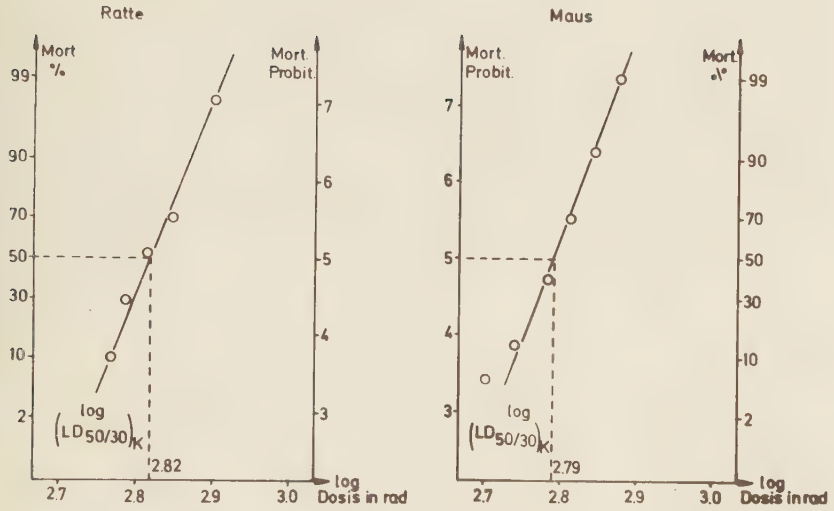


Abb. 9: Dosis-Effekt-Kurven für die Kontrollversuche

Aus Abbildung 9 ergeben sich die folgenden $LD_{50/30d}$-Werte:

für Mäuse $LD_{50/30d}$ = 630 rad

für Ratten $LD_{50/30d}$ = 670 rad

Auf diese Kontrollwerte bzw. Dosis-Effekt-Kurven (Abb. 9) sind im folgenden alle Auswertungen bezogen.

Ganzkörpergewicht, Blutbild und Darmuntersuchungen

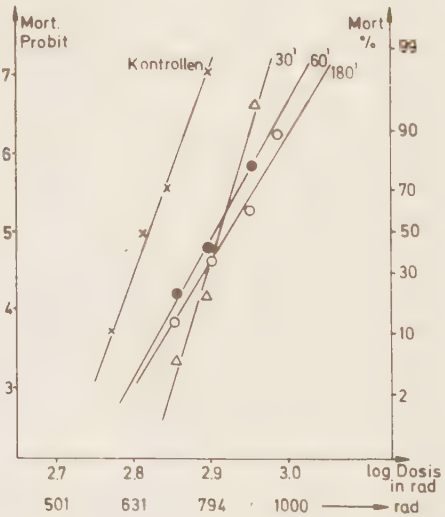
Zur Bestätigung der über DRF-Werte ermittelten Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich noch andere Kriterien eines möglichen Strahlenschutzes der dargestellten Polymeren herangezogen. Es sind dies: das Ganzkörpergewicht, das Dünndarmgewicht, ferner die Erythrozyten- und Leukozyten-Werte des peripheren Blutes der Versuchstiere. Außerdem wurden in einigen Fällen Dünndarmschnitte licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 2.3.7. diskutiert.

2.3.3.2. Zeitabhängigkeit der Wirkung der makromolekularen Schutzstoffe

Wie bereits in der Einleitung angedeutet, war es von Interesse, die polymeren Schutzstoffe auf ihre langfristige Wirksamkeit hin zu untersuchen. Die drei ausgewählten Copolymeren S_1, S_2 und S_3 wurden daher bei verschiedenen Zeiten (Δ t a.r.) appliziert und die Versuchstiere mit verschiedenen Dosen bestrahlt. In den folgenden Abbildungen sind die erhaltenen Dosis-Effekt-Kurven vergleichend mit den Kontrollmessungen aufgetragen (vergl. Exp. Teil, Tab. 37, 38, 42).

Abb. 10:

Dosis-Effekt-Kurven für S_1 bei Ratten, 10 mg i.v. bei verschiedenen Zeitdifferenzen Δ t a.r.



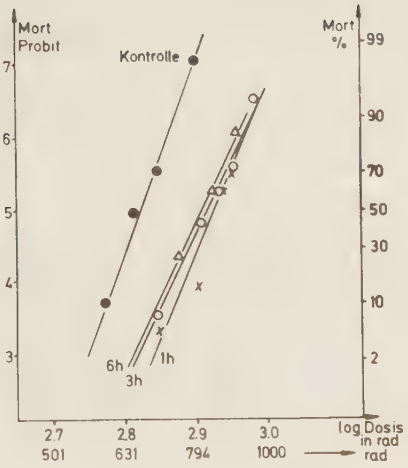


Abb. 11:

Dosis-Effekt-Kurven für S_2 bei Ratten, 10 mg i.v. bei verschiedenen Zeitdifferenzen Δ t a.r.

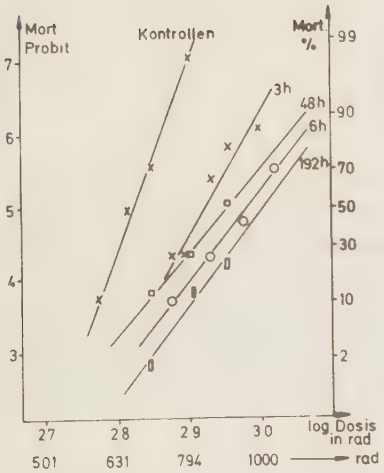


Abb. 12:

Dosis-Effekt-Kurven für S_3 bei Ratten, 15 mg i.v. bei verschiedenen Zeitdifferenzen Δ t a.r.

Bereits aus den Kurvenbildern ist ersichtlich, daß die drei Polymeren wie bei den qualitativen Tests auch quantitativ wirksam sind. Die Bestrahlungsdaten und die aus den Abbildungen entnommenen $LD_{50/30d}$-Werte sind in Tabelle 22 zusammengefaßt.

Tabelle 22: Tierzahl, $LD_{50/30}$, DRF-Werte und Zeitdifferenz Δ t a.r. bei der Behandlung von Ratten mit den schutzwirksamen Polymeren S_1, S_2 und S_3 (vergl. Exp. Teil, Tabelle

Tierzahl	Δ t (min a.r.)	$LD_{50/30}$ (rad)	DRF-Werte
a) S_1	Substanzmenge 10 mg i.v.		
120	30	810	1,2
75	60	790	1,2
104	180	880	1,3
60	360	700	1,05
b) S_2	Substanzmenge 10 mg i.v.		
180	30	860	1,3
80	60	865	1,3
90	180	830	1,24
90	360	770	1,15
c) S_3	Substanzmenge 15 mg i.v.		
90	1	840	1,25
90	3	865	1,3
140	6	940	1,4
90	22	880	1,35
90	48	900	1,5
90	8 d	960	1,4

Die Schutzwirksamkeit der untersuchten S-haltigen Polymeren entspricht der von bekannten niedermolekularen Schutzstoffen. Dies wird besonders durch den Vergleich mit Mercaptoäthylamin (MEA) deutlich. Dieses Mercaptan ist neben ß-Aminoäthylisothiuroniumbromid (AET) und Cystein in der Literatur[5] als die wirksamste SH-haltige Strahlenschutzsubstanz bekannt.

Tabelle 23: Vergleichende Schutzeffekte mercaptanhaltiger niedermolekularer Strahlenschutzsubstanzen[5)]

Substanz	Wirkungsmaximum Δt [min.a.r.]	D R F
M E A	10	1,4
Cystein	10	1,45
A E T	15	1,3

Entscheidend für die untersuchten Verbindungen war jedoch die zeitabhängige Wirksamkeit. Um die langfristige Wirksamkeit der polymeren Schutzstoffe, wie sie sich aus Tabelle 22 ergibt, anschaulich zu demonstrieren, seien für S_3 in Abbildung 13 die ermittelten DRF-Werte gegen die Zeitdifferenz Δ t a.r. aufgetragen. Die zeitliche Wirksamkeit wird hierbei mit der von ß-Marcaptoäthylamin (MEA) verglichen.

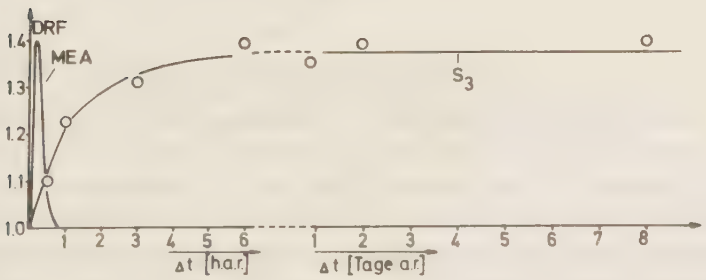


Abb. 13: DRF-Werte von S_3 bei 15 mg i.v. Gabe an Ratten und verschiedenen Zeitdifferenzen zwischen Injektion und Bestrahlung (Δt a.r.). Vergleichswerte von Mercaptoäthylamin (MEA)

Aus Abbildung 13 geht klar hervor, daß das Polymere S_3 in seiner Wirksamkeit mit Mercaptoäthylamin vergleichbar ist, das allerdings nur im Minutenbereich mit einem Maximum von ca.

10-15 Minuten a.r. wirksam ist. Im Gegensatz dazu erreicht die makromolekulare Verbindung ihre vergleichbare Wirksamkeit mit einem DRF von 1,3 - 1,4 nach ca. 1 h und behält diese Wirksamkeit konstant bis in den Tagebereich.

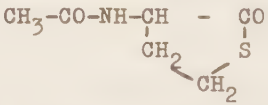
2.3.3.3. Vergleichende Untersuchungen mit niedermolekularen Modellverbindungen

Zur definitiven Bestätigung der langfristigen Wirksamkeit der untersuchten Schutzstoffe als typischen Polymereffekt war es notwendig, spezifische niedermolekulare Modelle von S_1, S_2 und S_3 im Tiertest zu untersuchen. Als Modelle für die polymeren Schutzstoffe S_1, S_2 und S_3 wurden die Monomeren bzw. die analogen Acetyl-Verbindungen getestet:

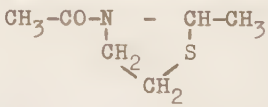
Modell für S_1 = S-Vinyl-S-äthyl-formaldehydmercaptal

$CH_2=CH-S-CH_2-S-C_2H_5$

Modell für S_2 = N-Acetylhomocysteinthiolacton



Modell für S_3 = N-Acetyl-2-methylthiazolidin



In Abbildung 14 sind die Dosis-Effekt-Kurven der Modellverbindungen wiedergegeben.

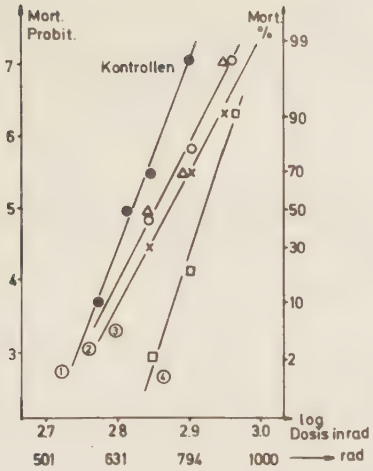


Abb. 14: Dosis-Effekt-Kurven der Modellverbindungen
1 = Kontrollen; identisch mit Modell S_1
2 = Modell S_3 3 h a.r.; Modell S_2 6 h a.r.
3 = Modell S_3 6 h a.r.
4 = Modell S_2 3 h a.r.

Versuche mit N-Acetyl-homocysteinthiolacton

Die Frage der polymerspezifischen Wirksamkeit war besonders kritisch für das Homocysteinthiolacton-haltige Copolymere, da durch Untersuchungen von Koch und Mitarbeitern[46)] bekannt war, daß durch verzögerte Öffnung des Thiolactonrings diese Verbindung sich auch nach 1 h bei intraperitonealer Gabe und 3 h bei oraler Gabe als wirksam erwies. Im vorliegenden Fall wurde N-Acetylhomocysteinthiolacton bei Δt = 3 h a.r. und Δt = 6 h a.r. getestet. Die Substanzmenge wurde hierbei, ebenso wie für die anderen Modellverbindungen, dem Anteil der Verbindung im Polymeren entsprechend angewandt. Das Ergebnis ist in Tabelle 24 wiedergegeben.

Tabelle 24: Bestrahlungsergebnisse bei Applikation von N-Acetylhomocysteinthiolacton an Ratten, 2mg i.v.

Tierzahl	Δt a.r. [h]	$LD_{50/30}$ [rad]	D R F
60	3	820	1,2
60	6	720	1,1

Die ermittelten DRF-Werte werden in Abbildung 15 vergleichend mit den entsprechenden Werten des Polymeren S_2 dargestellt (vergl. Tab. 22).

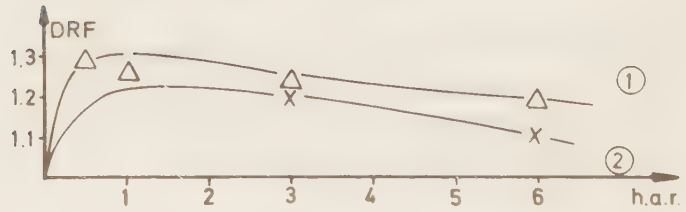
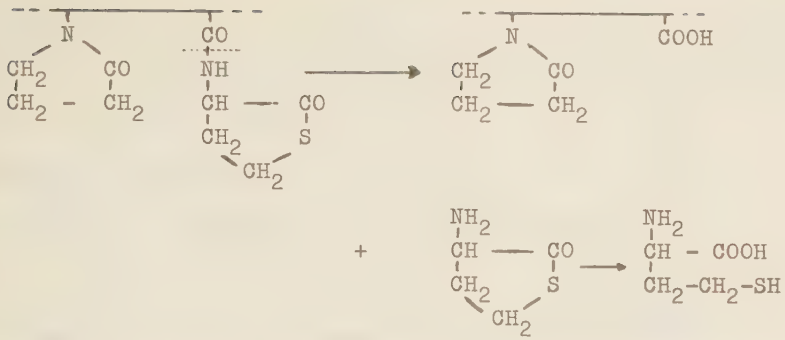


Abb. 15: DRF-Werte in Abhängigkeit von der Zeitdifferenz t a.r. für S_2 (Kurve (1))und das Modell für S_2 (Kurve (2)).

Aus Abb. 15 geht hervor, daß die Wirksamkeit der Modellverbindung im 3-Std.-Bereich nahezu identisch mit der des Copolymeren ist. Der Langzeiteffekt des Polymeren wird erst bei Δ t = 6h a.r. differenziert erfaßbar. Aus dieser geringen Differenz zwischen Modell und Polymeren kann evtl. geschlossen werden, daß die Schutzwirksamkeit auch des Polymeren auf der Freisetzung von Homocysteinthilacton bzw. Homocystein beruht, was im folgenden Formelbild schematisch angedeutet werden soll:



Die etwas verlängerte Wirkungsdauer des Polymeren im Vergleich zu seinem Modell scheint im vorliegenden Fall als reiner Depot-Effekt erklärt werden zu können, der auf einer verzögerten Freisetzung der Schutzstoffkomponente aus dem Polymerknäuel beruht.

Versuche mit N-Acetyl-2-methylthiazolidin

Aus Abbildung 14 ergeben sich für diese Modellsubstanz die in Tabelle 25 wiedergegebenen DRF-Werte.

Tabelle 25: Bestrahlungsergebnisse bei der Applikation von N-Acetyl-2-methylthiazolidin an Ratten, 2 mg i.v.

Tierzahl	Δt a.r. [h]	$LD_{50/30}$ [rad]	D R F
60	3	750	1,1
60	6	760	1,1

Vergleicht man die DRF-Werte des Polymeren S_3 mit denen des Modells in Abhängigkeit von der Zeitdifferenz Δt a.r., so ergibt sich folgende Abbildung 16:

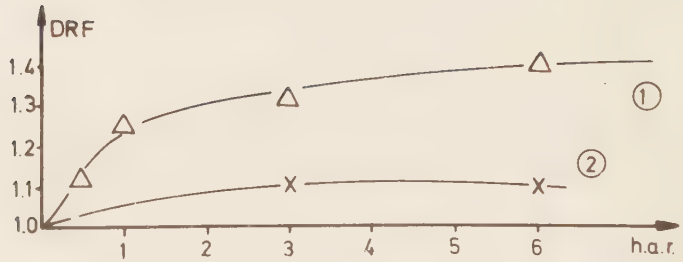
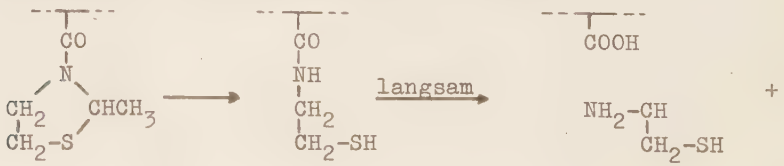


Abb. 16: DRF in Abhängigkeit von △t a.r. für S_3 (Kurve (1)) und das Modell für S_3 (Kurve (2))

Während für das Homocysteinthiolactonderivat die Zeitabhängigkeit für Modell und Polymeres noch vergleichbar war, ist im vorliegenden Fall des Thiazolidin-Derivates ein eindeutiger Langzeiteffekt des Polymeren vorhanden, der sich, wie bereits in Abbildung 13 gezeigt, bis in den Tagebereich erstreckt. Aufgrund der Wirkungsdifferenz des Polymeren S_3 und seines Modells ist es unwahrscheinlich, daß das Polymerisat als reiner Depot-Träger wirkt und kurzfristig zu einem nicht schutzwirksamen Polymeren und 2-Methylthiazolidin bzw. Cysteamin hydrolysiert. Es kann vielmehr angenommen werden, daß es unter Körperbedingungen anfangs wahrscheinlich nur zu einer Aufspaltung und nicht zu einer Abspaltung des Thiazolidinrestes und zur Bildung von ß-Mercaptoäthylseitenketten kommt:



Obwohl in vivo- und in vitro-Versuche nicht direkt vergleichbar sind, ergibt sich ein Hinweis auf eine relativ langsame Abspaltung des Thiazolidin-Restes aus Hydrolyseversuchen eines Copolymerisats aus 14% N-Acryl-2-methylthiazolidin und 86%

Vinylpyrrolidon (XXXVII). Hierzu wurde das Thiazolidin-haltige Polymere in 50%igem wäßrigen Äthanol gelöst, mit HCl auf pH = 4 gebracht und bei 60°C die zeitliche Zunahme des Carboxylgruppengehaltes titrimetrisch bestimmt.

Tabelle 26: Verseifung von (XXXVIII) in Äthanol / H_2O

Zeit [h]	% verseifte Thiazolidinkomponente
0,5	8,2
5,5	14,1
24	21,2
120	27,2

Aus der Tabelle 26 geht hervor, daß nach 120 h erst ca. 27% der Amid-Seitengruppen hydrolysiert sind. Ein endgültiger Vergleich ist jedoch erst nach Hydrolyseversuchen unter Körperbedingungen möglich.

Versuche mit S-Vinyl-S-äthylformaldehydmercaptal

Im Gegensatz zu den beiden vorangehend beschriebenen Modellverbindungen erwies sich das S-Vinyl-S-äthylformaldehydmercaptal als völlig unwirksam, was in Abbildung 17 mit den entsprechenden Werten für das mercaptalhaltige Copolymere S_1 veranschaulicht wird.

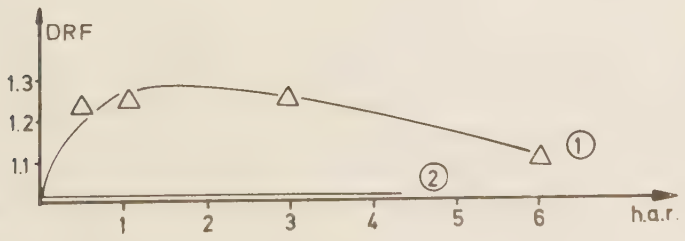


Abb. 17: DRF-Abhängigkeit von der Zeitdifferenz Δ t a.r. für S_1 (Kurve 1) und Modell S_1 (Kurve 2).

Die Wirkungsweise des Mercaptal-Polymeren S_1 muß wie im Falle des S_3 als typischer Polymer-Effekt gedeutet werden. Äthylmercaptan, welches bei der Hydrolyse des Mercaptals entstehen könnte, ist nahezu unwirksam (DRF = 1,05). Andererseits hat sich das entsprechende S-Vinyl-O-äthyl-formaldehydmonothioacetal-Copolymerisat, welches bei der Hydrolyse lediglich polymer gebundene S-H-Gruppen bildet, ebenfalls in allen Tiertesten als unwirksam erwiesen.

Eine Deutung der Wirkweise des Mercaptal-Polymeren S_3 ist nicht ohne weiteres möglich. Man muß annehmen, daß entweder die polymere Mercaptal-Gruppierung an sich wirksam ist, oder aber das bei einer möglichen Hydrolyse entstehende Äthylmercaptan unter den gegebenen Bedingungen sich in seiner Wirksamkeit von direkt verabreichtem Äthylmercaptan unterscheidet.

2.3.3.4. Diskussion der Wirkungsweise der polymeren Schutzstoffe

Bei der vergleichenden Diskussion der niedermolekularen Modellverbindungen mit den entsprechenden polymeren Schutzstoffen wurde bereits angedeutet, daß es sich bei der Wirksamkeit der makromolekularen Schutzstoffe um Überlagerung von Depot-Effekt und direkter Wirksamkeit des gesamten Makromoleküls handeln kann. Die direkte Wirksamkeit des Polymeren läßt vorerst noch zwei Deutungen zu:

1) Es handelt sich um eine reine Verlängerung des Aufenthaltes des Schutzstoffes im Zellulärbereich aufgrund seines hohen Molekulargewichtes und der entsprechend verlangsamten Ausscheidung aus dem Körper (vergl. Periston). Dieser Effekt würde nur ein Hinausschieben der Schutzaktivität bewirken, und es wäre prinzipiell keine höher bzw. andersartige Wirksamkeit des Polymeren gegenüber seinem niedermolekularen Modell zu erwarten.

2) Radiotoxine werden im Polymerknäuel adsorbiert und durch die dort anwesende relativ hohe Konzentration an Strahlenschutzkomponenten desaktiviert. Ein Hinweis darauf ergibt sich

aus Strahlenschutzuntersuchungen mit reinem Periston, das die Ausscheidung von Radiotoxinen nach Aussage verschiedener Autoren[4,47] beschleunigen soll. Diese Deutung trifft evtl. auf die Wirkweise der Polymeren S_1 und S_3 zu, da in diesen beiden Fällen die niedermolekularen Modelle nicht oder nur sehr schwach wirksam sind. Speziell bei dem mercaptalhaltigen Copolymerisat S_1 kann nicht ausgeschlossen werden, daß die bei der Hydrolyse im Polymerknäuel gebildete relativ hohe Konzentration an freien Mercaptogruppen die eigentlich wirksame Komponente ist und durch Desaktivierung adsorbierter Radiotoxine den Strahlenschutz bedingt.

2.3.4. Abhängigkeit der Schutzwirkung von der Applikationsart

Während bei niedermolekularen Schutzstoffen kein Unterschied der Wirksamkeit zwischen i.p. und i.v. Applikation besteht, war für Polymere eine verzögerte Wirksamkeit bei intraperitonealer Gabe zu erwarten, da das Polymere zunächst aus der Bauchhöhle resorbiert werden muß. Dieses läßt sich anhand eder folgenden Tabelle 27 demonstrieren.

Tabelle 27: Tierzahl, $LD_{50/30d}$ und DRF-Werte für S_3 an Mäusen bei verschiedener Applikationsart und einer Zeitdifferenz $\Delta t = 3$ h a.r. (vergl. Exp.Teil, Tab.39)

Substanzmenge in mg pro Maus	Tierzahl	Appl. Art	$LD_{50/30d}$ [rad]	D R F
7,5	180	i.v.	745	1,2
6	240	i.p.	640	1,0
12	180	i.p.	690	1,1
15	160	i.p.	730	1,15

Während bei i.v. Gabe bereits mit 7,5 mg S_3 pro Tier ein DRF-Wert von 1,2 erreicht wird, ist bei i.p. Gabe mit vergleichbarer Substanzmenge keine Schutzwirkung erfaßbar. Erst bei Steigerung der Dosis auf 12-15 mg pro Tier steigen die DRF-Werte bis auf 1,15 an. Aus der Tatsache, daß bei i.p. Gabe der Schutzeffekt geringer ist als bei i.v. Gabe und erst bei höheren Substanzdosen vergleichbare DRF-Werte erhalten werden, kann jedoch noch nicht auf das Diffusionsverhalten der Polymeren

in die zu schützenden Zellsysteme geschlossen werden. Die sich daraus ergebende interessante Frage der Einlagerungsgeschwindigkeit von Polymeren in Zellsysteme wird zur Zeit aufgrund von histologischen und elektronenmikroskopischen Messungen weiter untersucht.

2.3.5. Abhängigkeit der Schutzwirkung vom Molekulargewicht

Um einen evtl. Einfluß des Molekulargewichts makromolekularer Schutzsubstanzen auf den Schutzeffekt herauszufinden, wurden Terpolymere aus Vinylpyrrolidon, Acrylsäure und N-Acryl-2-methylthiazolidin (S_3) mit Molekulargewichten von 3 000, 30 000 und 80 000 getestet (zur Synthese vergl. Abschnitt 2.2.3.). Es wurden dabei für Zeitdifferenzen Δt = 1 h a.r. und Δt = 6 h a.r. die folgenden Dosis-Effekt-Kurven erhalten.

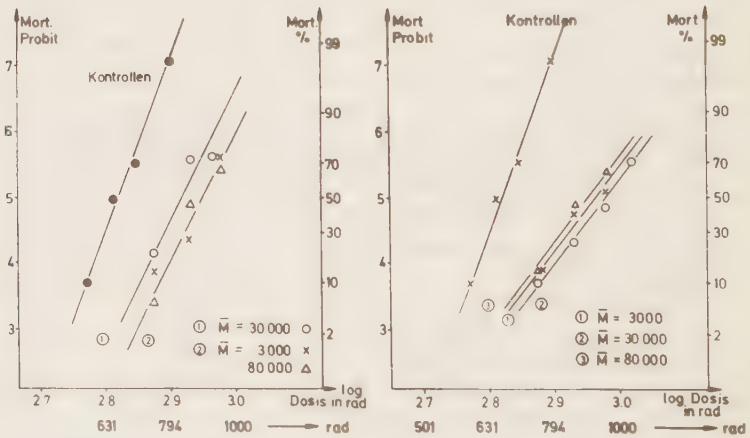


Abb. 18: Dosis-Effekt-Kurven für S_3 mit verschiedenen Molekulargewichten $\bar{M}$ bei Ratten, 15 mg i.v.

Aus den Dosis-Effekt-Kurven (Abb. 18) ergeben sich die in Tabelle 28 zusammengefaßten DRF-Werte.

Tabelle 28: Bestrahlungsergebnisse bei der Applikation des Terpolymeren S_3 verschiedener Molekulargewichte $\bar{M}$ mit 15 mg/Ratte i.v.

a) 1 h a.r.

$\bar{M}.10^{-3}$	Tierzahl	$LD_{50/30d}$ [rad]	D R F
3	90	900	1,35
30	90	840	1,25
80	90	900	1,35

b) 6 h a.r.

3	90	920	1,4
30	140	940	1,4
80	90	900	1,35

Aus dem Vergleich der DRF-Werte von S_3 bei verschiedenen Molekulargewichten $\bar{M}$ geht hervor, daß die Strahlenschutzaktivität in dem getesteten Bereich unabhängig vom Molekulargewicht des Polymeren ist (vergl. Abschn. 2.2.3.). Man kann also annehmen, daß die getesteten Polymeren unterschiedlichen Molekulargewichts nach 1 Stunde bereits mit vergleichbarer Konzentration in den Zellsystemen vorhanden sind.

2.3.6. Polymere Schutzstoffe mit leicht abspaltbarem schutzwirksamem Gegenion

2.3.6.1. Histamin als Gegenion

Wie sich aus den beschriebenen Versuchen ersehen läßt, besitzt das als Polyelektrolyt im Tiertest eingesetzte Copolymere S_3 die höchste Wirksamkeit der polymeren Schutzstoffe. Um durch Einführung von schutzwirksamen Gegenionen eine Kombination von leicht austauschbarer und langsam hydrolytisch abspaltbarer Schutzgruppierung zu erhalten, wurde daher S_3 als Polyelektrolyt mit Histamin als Gegenion (vergl. Abschn. 2.2.3.) getestet. Außerdem wurden zwei weitere Terpolymere mit Histamin an Tieren untersucht. Tabelle 29 gibt die Zusammensetzung und die Testergebnisse wieder. In Abbildung 19 sind die Dosis-Effekt-Kurven aufgetragen.

Tabelle 29: Strahlenschutz der Histamin-haltigen Polyelektrolyte an Ratten 15 mg i.v.

m_1 = CH_2=CH-CO-N(-CH_2-CH_2-S-CHCH_3) m_2 = Vinylpyrrolidon

m_3 = Acrylsäure

Δt a.r. [h]	Zusammensetzung in Gew.-= m_1	m_2	m_3	Histamin	Tier= zahl	$LD_{50/30d}$ [rad]	D R F
1	30	62	3	5	90	850	1,3
	62	28	4	6	90	860	1,3
	28	60	5	7	90	840	1,3
6	30	72	3	5	90	800	1,2
	62	28	4	6	90	870	1,3
	28	60	5	7	90	740	1,1

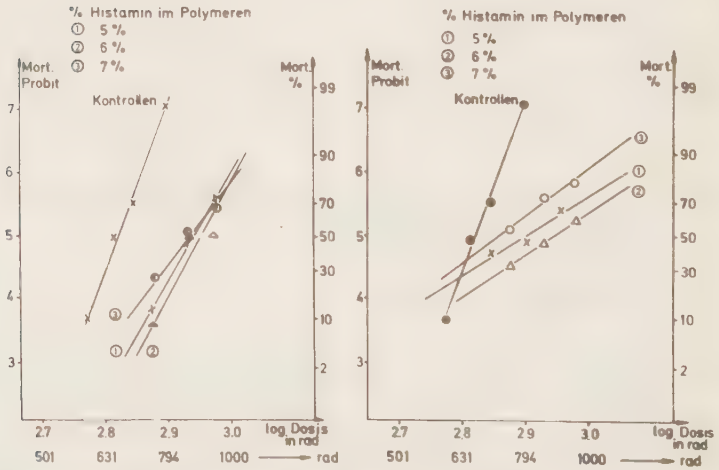


Abb. 19: Dosis-Effekt-Kurven für die Histamin-haltigen Polyelektrolyte bei Ratten, 15 mg i.v.
a) 1 h a.r.; b) 6 h a.r.

Während im 1 Std.-Bereich die Schutzwirksamkeit der Polyelektrolyte gleich groß ist, unterscheiden sich die Dosis-Effekt-Kurven für den 6 Std.-Test deutlich. Hierbei zeigt das Polymere mit höchstem Histamin-Gehalt (7%) bzw. dem niedrigsten Thiazolidingehalt (28%) die geringste Schutzwirkung. Es muß

daher angenommen werden, daß nach 6 h die Struktur der Polymerkette die Strahlenschutzwirksamkeit bedingt und nicht die leicht abspaltbare Komponente.

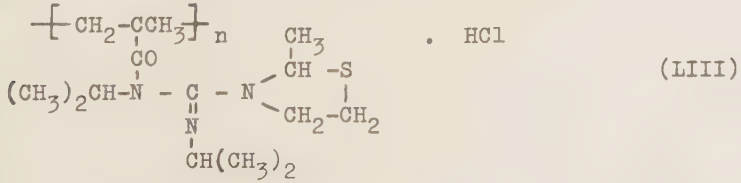
2.3.6.2. Strahlenschutzuntersuchungen mit weiteren Polyelektrolyt-Typen

Die im folgenden skizzierten Schutzversuche mit weiteren Polyelektrolyten bilden erste Testergebnisse noch laufender Untersuchungen und können daher noch nicht abschließend diskutiert werden. Als Beispiel eines Polyelektrolyten mit leicht austauschbarem schutzwirksamen Gegenanion wurde das Copolymere aus 10% 4-Vinylpyridin und 90% Vinylpyrrolidon und Ammoniumamidothiophsphat als Gegenanion (L II) mit 4 mg/Ratte getestet. Es ergab sich für

1 h a.r. bei 90 Tieren ein DRF = 1,4, für
6 h a.r. bei 90 Tieren ein DRF = 1,5.

Polymer-Modell von ß-Mercaptoäthylguanidin

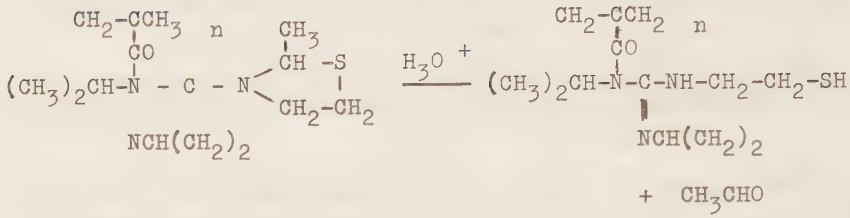
Als polymeres Modell eines Guanidinium-Salzes wurde folgendes Thiazolidinderivat[48] getestet:



(LIII)

Das Polymer (LIII) wurde mit 5 mg/Ratte i.v. 3 h a.r. appliziert und erreichte bei 60 Tieren eine $LD_{50/30d}$ = 860 rad; DRF = 1,3.

Die Verbindung bildet die erste bekannte Vorstufe eines polymeren Modells eines Mercaptoäthylguanidin-Derivats, da sie unter Körperbedingungen theoretisch unter Ringöffnung hydrolysieren kann:



2.3.7. Histologische und Blutuntersuchungen

Wie in der Einleitung erwähnt, können zur Beurteilung der Schutzwirksamkeit der dargestellten Polymeren außer den Dosis-Effekt-Kurven und DRF-Werten auch histologische sowie Blutuntersuchungen herangezogen werden. Diese Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Strahlenbiologie und Isotopenforschung durchgeführt und sollen im folgenden Anhang nur zusammenfassend wiedergegeben werden.

2.3.7.1. Blutuntersuchungen

Die im peripheren Blut nach Ganz- oder auch Teilkörperbestrahlung auftretenden zahlenmäßigen Veränderungen z.B. der Leukozyten, Thrombozyten, können auf Schäden innerhalb der Blutbildungsstätten zurückgeführt werden. Als Folge der Strahlenwirkung auf den Organismus stellt sich nämlich nach einer gewissen Zeit eine Zahlenreduktion der Zellelemente in den Blutbildungsstätten sowie im peripheren Blut ein. Gleichzeitig mit diesen quantitativen Veränderungen sind auch qualitative Merkmale an den einzelnen Zellen zu beobachten. So stellt die Analyse des peripheren Blutbildes ein gutes Kriterium für die Beurteilung eines Schutzeffektes der hier zu testenden hochpolymeren Substanzen dar. Prüft man die Zusammensetzung täglich, so lassen sich die Werte für die unbehandelten Kontrolltiere mit denen der behandelten Versuchstiere vergleichen (Abb. 20). Hieraus wiederum kann man ableiten, ob eine Wirkung der zu prüfenden Substanz vorliegt.

Die Untersuchungen wurden nach Verabreichung (i.v.) von S_2 10 mg/Ratte, bei Versuchstieren und Kontrolltieren im Zeitraum

von 14 Tagen p.r. durchgeführt und erstreckten sich auf die Ermittlung der Leukozyten und Erythrozytenzahlen. Die Strahlenbelastung betrug 700, 800 bzw. 900 rad.

Während die Zahl der Erythrozyten in beiden Gruppen bei 700 und 800 rad nahezu konstant blieb, nur bei den Kontrolltieren war nach Behandlung mit 900 rad ein allmählicher leichter Abfall zu beobachten, sanken die Leukozytenwerte bereits am 3. Tage p.r. bei den Kontrolltieren auf Minimal-Werte (ca.1 000). Auch bei den Versuchstieren war eine Abnahme der Leukozyten zu sehen, aber nicht in dem Maße wie bei den Kontrolltieren (2-3000). Diese Tatsache deutet wiederum darauf hin, daß ein Schutz des haemopoetischen Systems erfolgt, der eine schnelle Erholung, wie sie in den Versuchen im LD_{50}-Bereich beobachtet wurde, ermöglicht.

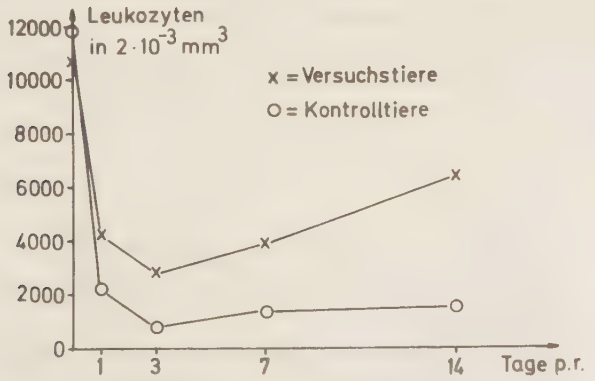


Abb. 20: Leukozyten-Zahlen bei Kontrollen und Versuchstieren (S_2, 10 mg/Ratte i.v., 3 h a.r.)

2.3.7.2. Körpergewicht

Je nach Höhe der Strahlenbelastung nimmt das Körpergewicht bestrahlter Tiere ab. Nach CHAPMAN und JEROME[49] besteht bei Mäusen und Ratten während der ersten vier Tage p.r. eine lineare Beziehung zwischen der applizierten Dosis und dem pro-

zentualen Gewichtsverlust, wenn man in einem Dosisbereich unter 1050 rad bestrahlt.

Die Gewichtsabnahme ist zum Teil auf eine ungenügende Ernährungs- und Flüssigkeitsaufnahme zurückzuführen.[50] Hierzu gesellt sich der Substanzverlust, den einzelne strahlensensible Organe (z.B. Knochenmark, Dünndarm) bereits kurz nach der Strahleneinwirkung erleiden.

In der vorliegenden Arbeit interessierte die Frage, ob die Anwesenheit polymerer Verbindungen im Tierkörper die initiale Körpergewichtsminderung beeinflußt.

Wie bei der Bestimmung der Dosis-Effekt-Kurven bzw. der DRF-Werte erhielten die Versuchstiere (Ratten) 10 mg S_2 i.v. 3 Stunden a.r. injiziert, während die Kontrolltiere ohne Behandlung blieben und wie die Versuchstiere mit 700 bzw. 800 rad KV-Röntgendosen bestrahlt wurden.

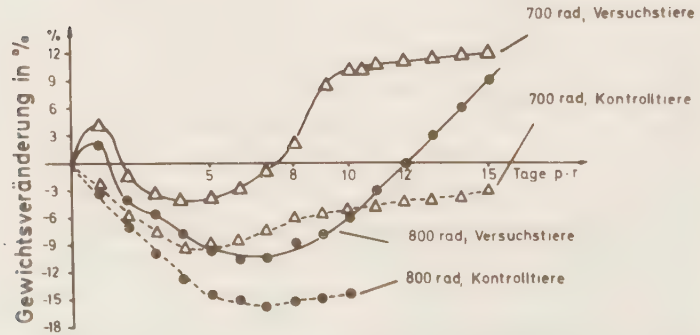


Abb. 21: Körpergewicht-Veränderung bei Ratten mit und ohne Schutzstoff nach Bestrahlung mit 700 und 800 rad 200 KV-Röntgenstrahlen

Wie Abb. 21 erkennen läßt, fielen die Körpergewichte bei den Versuchstieren bis zum 4. Tage p.r. um 4,5%, bei Kontrolltieren bis zum 4. Tage p.r. um 10,0%. Nach einer Strahlenbelastung mit 800 rad betrug die Gewichtsminderung bis zum 7. Tage p.r. bei den Versuchstieren 11% und bei den Kontrolltieren 15,8%. Die Applikation von S_2 wirkte sich also auf die strahlenbedingte Gewichtsminderung aus, d.h. die mit der Substanz S_2 behandelten Tiere verloren weniger an Körpergewicht. Eine Gewichtszunahme setzte bei den Versuchstieren zeitlich früher ein als bei den Kontrolltieren. Hiermit mag auch zusammenhängen, daß die ersten Todesfälle in den Versuchsgruppen später (9 bzw. 10 Tage p.r.) als bei den unbehandelten Kontrollen auftraten (5 bzw. 6 Tage p.r.).

2.3.7.3. Prozentualer Gewichtsverlust des Dünndarmes bei Ratten nach Applikation von S_2 bei Versuchstieren bzw. bei Kontrolltieren

Die histologischen Veränderungen am Dünndarm bedingen einen Gewichtsverlust, der bei Versuchstieren nach i.v. Applikation von S_2 3 h a.r. und Kontrolltieren untersucht wurde. Wie die Abb. 22 zeigt, ist auch hier bei den Versuchstieren die Gewichts=

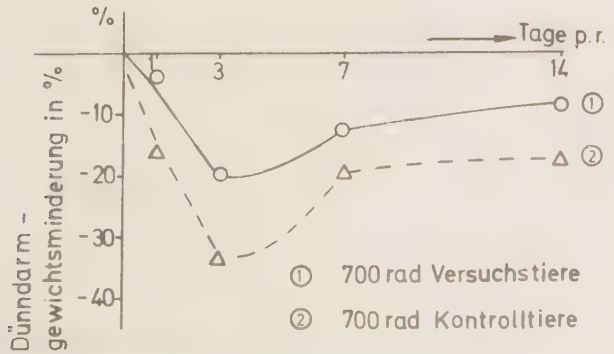


Abb. 22: Prozentualer Gewichtsverlust des Dünndarms bei Versuchstieren (S_2, 10 mg i.v.) und Kontrollen nach 700 rad 200 KV-Röntgenstrahlen

minderung nicht so erheblich wie bei den Kontrolltieren. Am tiefsten fielen die Dünndarmgewichte bei beiden Gruppen am 3. Tage p.r., um dann wieder zuzunehmen. Diese Schutzwirkung auf den Darm mag dazu beitragen, daß das Körpergewicht der Versuchstiere (Abschnitt 2.4.7.2.) nicht so erheblich sinkt, wie dieses bei den Kontrolltieren der Fall ist. Eine schnellere Erholung ist dadurch möglich.

2.3.7.4. Dünndarmhistologie

Die detaillierte Untersuchung der Einflüsse von Strahlenschutzsubstanzen im zellulären Bereich wurde in der Zwischenzeit licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die Ergebnisse über den Einfluß von Strahlenschutzsubstanzen bei Mitosevorgängen in Dünndarm-Krypten und Zotten werden in getrennten medizinischen Doktorarbeiten behandelt.*)

*) Institut für physikalische Biologie und Elektronenmikroskopie der Universität Marburg, Direktor Prof.Dr. W.Vogell.

3. Experimenteller Teil

3.1. Synthesen

3.1.1. Darstellung der S-ß-Chloräthylthiokohlensäureester (I)

Die S-ß-Chloräthylthiolkohlensäureester werden durch die pyridinkatalysierte Anlagerung von Äthylensulfid an Chloroformiate ohne Lösungsmittel dargestellt.
Zu einem äquimolaren Gemisch von Äthylensulfid und Chloroformiat wurde unter Rühren 1 Mol-% Pyridin zugetropft. Die bei ca. 50°C einsetzende exotherme Reaktion dauerte 10-15 Minuten und wurde durch 12-stündiges Erhitzen auf 80°C vervollständigt. Die Rohprodukte wurden über eine Kolonne bei erniedrigtem Druck fraktioniert.

S-ß-Chloräthyl-O-methylthiolkohlensäureester (II)

Ansatz: 54g (0,65 Mol) Chlorameisensäuremethylester
39g (0,65 Mol) Äthylensulfid

Ausbeute: 28g (30,2% d.Th.); Sdp.$_8$: 69°C; n_D^{20} = 1,4884

Analyse: $C_4H_7O_2SCl$ (154,62)
ber.: 31,10% C; 4,53% H; 23,0% Cl
gef.: 32,08% C; 5,04% H; 23,6% Cl

S-ß-Chloräthyl-S-methyldithiokohlensäureester (III)

Ansatz: 65g (0,58 Mol) S-Methylchlorothioformiat
36g (0,600Mol) Äthylensulfid; 0,5g Pyridin

Ausbeute: 28g (28% d.Th.); Sdp.$_7$: 92°C; n_D^{20} = 1,5584

Analyse: $C_4H_7OS_2Cl$ (170,69)
ber.: 28,15% C; 4,13% H; 37,57% S; 20,77% Cl
gef.: 28,16% C; 4,30% H; 37,34% S; 20,87% Cl

S-ß-Chloräthyl-S-äthyldithiokohlensäureester (IV)

Ansatz: 78g (0,628 Mol) S-Äthylchlorothioformiat
40g (0,667 Mol) Äthylensulfid; 0,6g Pyridin

Ausbeute: 35g (30,2% d.Th.); Sdp.$_3$: 75°C; n_D^{20} = 1,5464

Analyse: $C_5H_9OS_2Cl$ (184,72)

ber.: 32,52% C; 4,88% H; 34,69% S; 19,24% Cl

gef.: 32,53% C; 5,05% H; 34,59% S; 19,55% Cl

3.1.2. Darstellung der S-Vinylthiokohlensäureester (V)

Die S-Vinylkohlensäurederivate wurden mit K-t.butylat durch Dehydrohalogenierung der S-ß-Chloräthylderivate dargestellt.

Als Reaktionsgefäß diente ein 1-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Innenthermometer und Tropftrichter. Gerührt wurde mit einem Magnetrührer. Die Reaktionstemperatur von 50°C wurde mit einem Wasserbad konstant gehalten.

0,1 Mol der ß-Chlorverbindung wurden in 100 ml Äther gelöst. Unter kräftigem Rühren der Lösung wurde 0,11 Mol K-t.butylat in 110 ml t.Butanol/Äther (1:1) innerhalb von 10 Minuten eingetropft. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich dabei auf 50-51°C. Es wurde anschließend noch 20 Minuten bei 50°C gerührt und dann mit ätherischer Essigsäure (2n) neutralisiert. Nachdem ausgefallenes KCl und etwas Dithian abgefiltert waren, wurde am Rotavapor ein Teil des Lösungsmittels abgezogen und der Rückstand mehrmals fraktioniert. Die S-Vinylthiokohlensäureester waren sämtlich farblos, leicht viscose Flüssigkeiten von unangenehmem Geruch.

S-Vinyl-O-isopropylthiolkohlensäureester (VI)

Ansatz: 36,5g (0,2 Mol) S-ß-Chloräthyl-O-isopropylthiolkohlensäureester

220 ml (0,22 Mol) K-t.butylat-Lsg. (1n)

150 ml Äther

Ausbeute: 4,4g (15,1% d.Th.); Sdp.$_{20}$: 61,5°C;

n_D^{20} = 1,46360, d_o^{20} = 1,0584 $\frac{g}{ml}$

Analyse: $C_6H_{10}O_2S$ (146)

ber.: 49,30% C; 6,85% H; 21,93% S

gef.: 49,35% C; 7,14% H; 22,02% S

S-Vinyl-S-methyldithiolkohlensäureester (VII)

Ansatz: 45,1g (0,25 Mol) S-ß-Chloräthyl-S-methyldithiolkohlensäureester
275ml (0,275 Mol) K-t.butylat-Lsg. (1n)
100 ml Äther

Ausbeute: 3,5g (10,45% d.Th.); Sdp.$_{10}$: 62°C;
n_D^{20} = 1,5635, d_o^{20} = 1,1685 $\frac{g}{ml}$

Analyse: $C_4H_6OS_2$ (134,22)
ber.: 35,79% C; 4,50% H; 47,78% S
gef.: 35,62% C; 4,35% H; 47,55% S

S-Vinyl-S-äthyldithiolkohlensäureester (VIII)

Ansatz: 46g (0,25 Mol) S-ß-Chloräthyl-S-äthyldithiolkohlensäureester
275ml (0,275 Mol) K-t.butylat (1n)
100 ml Äther

Ausbeute: 11,2g (30,15% d.Th.); Sdp.$_{15}$: 82,5°C
n_D^{20} = 1,5501, d_o^{20} = 1,1179 $\frac{g}{ml}$

Analyse: $C_5H_6OS_3$ (148,25)
ber.: 40,51% C; 5,44% H; 43,26% S
gef.: 40,58% C; 5,53% H; 43,14% S

S-(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-thiolkohlensäureester

Bei der Dehydrohalogenierung der S-ß-Chloräthylthiolkohlensäureester traten in einigen Fällen vinylgruppenhaltige Rückstände auf. Diese wurden bei den Ansätzen mit S-ß-Chloräthyl-O-methylthiolkohlensäureester und S-ß-Chloräthyl-O-äthylthiolkohlensäureester isoliert. Mehrmalige fraktionierte Destillation führte zu den S-(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-thiokohlensäureestern.

S-(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-O-methylthiolkohlensäureester (IX)

Ansatz 26g (0,169 Mol) S-ß-Chloräthyl-O-methylthiolkohlensäureester
180 ml (0,180 Mol) K-t.butylat-Lsg. (1n)
200 ml Äther

Ausbeute: 1,95g (12,15% d.Th.), Sdp.$_1$: 70°C; n_D^{20} = 1,5329

Analyse: $C_6H_{10}O_2S_2$ (178,28)

ber.: 40,42% C; 5,65% H; 35,97% S

gef.: 40,33% C; 5,52% H; 36,09% S

S-(ß-S-Vinylmercaptoäthyl)-O-äthylthiolkohlensäureester (X)

Ansatz: 16,8g (0,1 Mol) S-ß-Chloräthyl-O-äthylthiolkohlensäureester

110ml (0,11 Mol) K-t.butylat-Lsg. (1n)

100 ml Äther

Ausbeute: 0,4g (4,16% d.Th.), Sdp.$_{0,5}$: 72°C; n_D^{20} = 1,5397

Analyse: $C_7H_{12}O_2S_2$ (192,31)

ber.: 43,72% C; 6,29% H; 33,35% S

gef.: 43,94% C; 6,09% H; 33,25% S

N-Carbo(ß-chlor)-äthylthio-2-methylthiazolidin (XIVa)

101 g (1 Mol) Triäthylamin und 103 g (1 Mol) 2-Methylthiazolidin werden mit 600 ml Äther gemischt und bei 5°C unter starkem Rühren mit 159 g (1 Mol) S-ß-Chloräthyl-chlorothioformiat in 100 ml Äther langsam versetzt. Nach 1 h Rühren auf Zimmertemperatur wird vom Hydrochlorid abgesaugt und das Lösungsmittel abgedampft. Fraktionieren ergab 128 g farbloses Reinprodukt.

Ausbeute: 128g = 57,7% d.Th.; Sdp$_1$: 130/131°C, n_D^{25} = 1,5631

Analyse: $C_7H_{12}NOS_2Cl$ (225,5)

gef.: 37,44% C; 5,47% H; 6,28% N; 28,25% S; 15,64% Cl

ber.: 37,35% C; 5,33% H; 6,22% N; 28,45% S; 15,55% Cl

N-Carbovinylthio-2-methylthiazolidin (XIV)

0,57 Mol N(S-ß-Chloräthyl)2-methylthiazolidin werden in 800 ml Äther gelöst und mit 0,57 Mol K-tert-butylat, in 570 ml Äther-Butanol 1:1 gelöst, versetzt. Das Gemisch wird 30 min unter Rückfluß kräftig gerührt und vom KCl abgesaugt. Der übelriechende Rückstand wird fraktioniert.

Ausbeute: 56,8g = 52,5% d.Th.; Sdp.$_{0,3}$: 90/91°C; n_D^{25} = 1,5745

Analyse: $C_7H_{11}NoS_2$ (189,5)

gef.: 44,95% C; 6,02% H; 33,95% S
ber.: 44,45% C; 5,83% H; 33,90% S

3.1.3. Acryl- und Methacrylsäurederivate

Darstellung von N-Methacrylhomocysteinthiolakton (XVI)

11,7 g Homocysteinthiolacton (0,1 Mol) in 150 ml H_2O werden mit 150 ml Benzol überschichtet und auf ca +5°C abgekühlt (Benzol wird fest!). Dann wird unter starkem Rühren aus zwei Tropftrichtern 10,4 g Methacrylchlorid (0,1 Mol) in 50 ml Benzol und 4,0 g NaOH (0,1 Mol) in 50 ml H_2O über 20 min. zugetropft. Die Temperatur soll dabei +7°C nicht übersteigen. Nach 3 h Rühren wird das Benzol abgetrennt und 12 h über Na_2SO_4 getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen und der trokkene Rückstand mit 100 ml siedendem Äther und soviel Methanol versetzt, daß er sich gerade löst. Eine leichte Trübung wird abfiltriert und die Lösung 20 h bei -10°C aufbewahrt. Die Kristallnadeln werden nochmals in Äther/Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5g = 19% d.Th.; Schmp.: 126/127°C

Analyse: $C_8H_{11}NO_2S$ (185,22)

ber.: 51,9% C; 5,95% H; 7,57% N
gef.: 51,8% C; 5,85% H; 7,04% N

N-Acrylhomocysteinthiolacton (XV)

Ansatz und Reinigung wie bei Methacrylhomocysteinthiolacton.

11,8g Homocysteinthiolacton (0,1 Mol)
9,0g Acrylchlorid (0,1 Mol)
4,0g NaOH (0,1 Mol)

Ausbeute: 3,9g (22%); Schmp.: 119°C

Analyse: $C_7H_9NO_2S$ (171,20)

gef.: 48,6% C; 4,26% H; 8,19% N
ber.: 49,1% C; 5,26% H; 8,18% N

N-Acryl-2-methylthiazolidin (XVII)

Zu einem äquimolaren Gemisch aus 1,5 Mol 2-Methyl-thiazolidin und Triäthylamin in 800 ml Äther wird 1,5 Mol Acrylchlorid in 200 ml Äther unter starkem Rühren langsam zugetropft. Das Gemisch wird dabei auf einer Temperatur von 5-10°C gehalten (Eis-Wasser-Kühlung). Absaugen vom Hydrochlorid und Abziehen des Äthers ergeben gelbes Öl, Destillation liefert 132g farblose, leicht viskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0,84 Mol = 56,2% d.Th.; Sdp.$_2$: 96°C; n_D^{25} = 1,5498

Analyse: $C_7H_{11}NOS$ (157,2)

gef.: 53,39% C; 6,81% H; 8,74% N; 20,51% S
ber.: 53,5 % C; 7,0 % H; 8,91% N; 20,4 % S

N-Acetyl-2-methylthiazolidin ((XVIII)

Ansatz und Aufarbeitung analog der Acryl-Verbindung.

Ansatz: 0,15 Mol 2-Methylthiazolidin
0,15 Mol Triäthylamin
0,15 Mol Acetylchlorid

Ausbeute: 0,074 Mol (49,5%); Sdp.$_2$: 103,5°C; n_D^{25} = 1,5258

Analyse: $C_6H_{11}NOS$ (145,2)

gef.: 49,55% C; 7,42% H; 9,78% N; 21,91% S
ber.: 49,6 % C; 7,58% H; 9,75% N; 22,05% S

3.1.4. Ungesättigte biogene Amine

Darstellung von N-Methacryltryptamin (XIX)

0,025 Mol Tryptaminiumchlorid in 50 ml H_2O, überschichtet mit 300 ml Benzol, werden bei 6°C unter kräftigem Rühren mit 0,025 Mol NaOH in 10 ml H_2O und mit 0,025 Mol Methacrylchlorid in 20 ml Benzol in 30 Minuten versetzt. Nach 1 h Rühren wird die benzolische Phase abgetrennt und über 5 g Na_2SO_4 12 h lang getrocknet, dann filtriert und eingeengt. Im Kühlschrank bei -5°C erscheinen nach 10 Tagen die ersten Kristalle. Umkristallisiert aus Äther/Äthanol (6:1).

Ausbeute: 2,6g (0,011 Mol = 44%); Schmp.: 80°C

Analyse: $C_{14}H_{16}N_2O$ (228,1)

ber.: 73,7% C; 7,03% H; 12,3% N

gef.: 73,4% C; 7,03% H; 11,9% N

Di-Methacryltyramin (XXI)

Darstellung und Reinigung wie bei Tryptamin.

Ansatz 6,9 g Tyramin
5,02 g Methacrylchlorid
2 g NaOH

Ausbeute: 0,8g (6%); Schmp.: 90°C

Analyse: $C_{16}H_{19}NO_3$ (273,16)

ber.: 70,3% C; 7,0% H; 5,1% N

gef.: 70,3% C; 7,3% H; 4,8% N

N-Methacrylhistamin-hydrochlorid (XX)

Ansatz wie bei Tryptamin.
0,05 Mol Histamin-dihydrochlorid
0,05 Mol Methacrylchlorid
0,1 Mol NaOH

Die wäßrige Phase wird bei -5°C mit HCl auf pH = 4 gebracht, zur Trockne gedampft und das Methacrylhistaminiumchlorid mit trockenem Methanol extrahiert. Mit Äther werden NaCl-Spuren ausgefällt. Das Rohprodukt wird in 60 ml Äther/Äthanol (6:1) aufgenommen und über Al_2O_3 neutral 1 Tag getrocknet, dann abgetrennt und auf -5°C abgekühlt. Es fallen nach ca. 1 Woche 4,5 g Kristalle aus, die aus Äther/Methanol (6:1) nochmals umkristallisiert werden.

Ausbeute: 0,02 Mol (40%); Schmp.: 119°C

Analyse: $C_9H_{14}N_3OCl$ (215,47)

ber.: 50,2% C; 6,50% H; 19,5% N

gef.: 50,0% C; 6,47% H; 18,7% N

3.1.5. Spektroskopische Charakterisierung der Monomeren und Polymeren

Alle dargestellten Verbindungen wurden IR-, die Monomeren auch NMR-spektroskopisch charakterisiert.
Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein NaCl-Spektrophotometer 137 von Perkin-Elmer, Überlingen.
Für die NMR-Spektren wurde ein Analytical NMR-Spektrometer A60 von Varian Assoc., Palo Alto, Calif., verwendet. Die Monomeren wurden in deuterierten Lösungsmitteln mit TMS als innerem Standard bei 60 MHz gemessen. Die chemischen Verschiebungen der Protonensignale sind im allgemeinen Teil Tabelle 3,4,7,9,11 und 13 zusammengefaßt.

3.2. Polymerisation der Monomeren

3.2.1. Homopolymerisation

Die frisch destillierten oder umkristallisierten Monomeren wurden unter N_2 bei 1 Torr und ca. -20°C entgast und mit 0,35Mol-% AJBN in Substanz oder in benzolischer Lösung versetzt. Bei Polymerisation in Substanz wurde der Beginn der Reaktion durch die Volumenkontraktion im Dilatometer festgestellt. Polymerisationstemperatur 60°C ± 0,2°C.
Die entstehenden Polymeren waren durchweg weiße Pulver, die durch Umfällen aus Methylenchlorid/Äther gereinigt werden konnten mit Ausnahme der zwei vernetzten Polymetharylamid-Derivate (vergl. Allg. Teil, Abschn. 2.2.1.).

Polymeranalysen

Poly-N-carbovinylthio-2-methylthiazolidin (XXVIII)

Analyse: $(C_7H_{11}NOS_2)_x$

ber.: 44,4% C; 5,80% H; 7,4% N; 33,9% S
gef.: 43,9% C; 5,88% H; 7,8% N; 33,7% S

Polyacrylhomocysteinthiolacton (XXXIV)

Analyse: $(C_7H_9NO_2S)_x$

ber.: 49,1% C; 5,26% H; 8,18% N
gef.: 49,2% C; 5,87% H; 7,91% N

Polymethacrylhomocysteinthiolacton (XXXII)

Analyse: $(C_8H_{11}NO_2S)_x$

ber.: 51,9% C; 5,95% H; 7,57% N
gef.: 51,8% C; 6,06% H; 7,18% N

Poly-N-acryl-2-methylthiazolidin (XXXIII)

Analyse: $C_7H_{11}NOS$

ber.: 53,5% C; 7,0 % H; 8,90% N; 20,4% S
gef.: 52,0% C; 6,84% H; 8,90% N; 19,7% S

Poly-methacryltryptamin (XXIX)

Analyse: $C_{14}H_{16}N_2O$

ber.: 73,7% C; 7,0% H; 12,3% N
gef.: 72,1% C; 7,1% H; 12,0% N

Poly-methacrylhistamin·HCl (XXX)

Analyse: $(C_9H_{14}N_3OCl)_n$

ber.: 50,2% C; 6,50% H; 19,5% N
gef.: 49,5% C; 7,00% H; 17,7% N

Poly-Di-methacryltyramin (XXXI)

Analyse: $C_{16}H_{19}NO_3$

ber.: 70,3% C; 7,0 % H; 5,1% N
gef.: 69,7% C; 7,13% H; 4,4% N

Das Polymere ist durch Vernetzung unlöslich.

3.2.2. Copolymerisation

Polymerisationsbedingungen wie bei der Homopolymerisation.

Tabelle 32: Zusammensetzung des Monomergemisches und des Copolymeren nebst Analysenergebnissen (vergl. Allg. Teil, Abschnitt 2.3.3.)
M_1= Schutzstoff, M_2= N-Vinylpyrrolidon,
M_3= Acrylsäure; m = Gew-% Gehalt im Polymeren

Die Copolymerzusammensetzung wurde auf die gefundenen Analysenwerte bezogen. Zusammensetzung in Gew-%.

Nr.	Monomer			Polymer			Analyse gef. (ber.)			
	M_1	M_2	M_3	m_1	m_2	m_3	% C	% H	% N	% S
M_1 = CH_2=CH-S-CH_2-SC_2H_5										
XXXV	18	82	-	27	73	-	58,4 (59,6)	8,08 (8,05)	9,52 (9,12)	13,1 (13,0)
M_1 = CH_2=CH-S-CH_2-OC_2H_5										
XXXVI	20	80	-	28	72				8,9 (8,9)	
M_1 = CH_2=C(CH_3)-CO-NH-CH(-CH_2-CH_2-S)-CO										
XXXVII	20	80	-	27	73	-	58,1 (61,8)	7,7 (7,5)	10,7 (11,2)	4,8 (4,68)
M_1 = CH_2=CH-CO-N(-CH_2-CH_2-S-)-$CHCH_3$										
XXXV										
XXXVIII	45	55	-	86	14	-	55,82 (55,18)	7,07 (7,15)		17,52 (17,54)
XXXIX										
1)	70	-	30	64	-	36	53,08 (52,24)	7,0 (7,9)		13,21 (13,06)
2)	50	-	50	46	-	54	51,9 (51,4)	8,1 (8,45)	4,1 (4,1)	
M_1 = CH_2=CH-S-CO-N(-CH_2-CH_2-S-)-$CHCH_3$										
XL	56	-	44	57	-	43	46,7 (46,8)	5,94 (7,48)	4,03 (4,22)	19,38 (19,32)

Darstellung der Terpolymeren

Polymerisationsbedingungen: Wie bei der Homopolymerisation. Bad 60°C.

In Substanz im Dilatometer mit 0,35 Mol-% AJBN polymerisiert. Umsätze 8-40%.

Die Analysenergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengestellt. Die Säurereste wurden mit 0,1n NaOH gegen Phenolphthalein in wäßriger Lösung titriert.

Tabelle 33: Zusammensetzung der Monomergemische und Copolymeren sowie Titrationsergebnisse
M_1= Schutzstoff, M_2= N-Vinylpyrrolidon, M_3= Acrylsäure. Die Polymerzusammensetzung wurde aus der Analyse berechnet.

	Zusammensetzung in Gew-%						Analyse gef. (ber.)				Verbrauch i.ml 0,1n NaOH pro g Subst.
	M_1	M_2	M_3	m_1	m_2	m_3	%C	%H	%N	%S	
M_1= CH_2=CH-CO-N(-CH_2-CH_2-S-)-$CHCH_3$											
XLI	10	88,75	1,25	31	66	3	57,2 (61,3)	7,64 (7,8)	10,47 (11,0)	6,3 (6,3)	5,5
XLII	38	27	35	44	13	43	51,6 (51,8)	8,1 (8,3)			59,0
XLIII	40	58	2	66	29	5	53,6 (56,8)	6,71 (7,4)	9,02 (9,5)	13,67 (13,5)	7,15
XLIV	22	76,5	1,5	38	57	5	56,3 (59,6)	7,6 (7,8)	9,98 (10,23)	7,45 (7,55)	6,7
M_1= CH_2=CH-S-CO-N(-CH_2-CH_2-S-)-$CHCH_3$											
XLV	45	53,6	1,4	60	35	5	49,6 (52,0)	6,38 (6,8)	8,66 (8,8)	20,56 (20,34)	7,1

Darstellung der Terpolymeren mit Salzcharakter

Die Polyelektrolyte wurden durch Titration der säurehaltigen Terpolymeren mit NaOH in 5%iger wäßriger Äthanol-Lösung herge=

stellt. Die als Na-Salze im Tiertest eingesetzten Polymeren wurden mit genau der Hälfte NaOH wie in Tabelle 33 angegeben versetzt. Der pH dieser Lösungen betrug 6,0. Da eine analytisch charakterisierte Verbindung eingesetzt wurde, konnte die Lösung direkt zum Tiertest verwendet werden.
Bei den Verbindungen mit Histaminium als Kation wurde ein doppelter Überschuß freies Histamin zur Carboxylgruppe eingesetzt. Nach 5stündigem Rühren der etwa 5% Lösung des Terpolymeren mit Histamin in 80%igem Alkohol wurde das Salz in 100 ml Äther pro 20 ml Lösung ausgefällt, bei 1 Torr, 40°C getrocknet und analysiert. Die Analysenergebnisse sind in Tabelle 34 zusammengefaßt.

Tabelle 34: Zusammensetzung und Analysenergebnisse der Polycarboxylat-Histaminium Salze
M_1= N-Acryl-2-methylthiazolidin, M_2= Vinylpyrrolidon, M_3= Acrylsäure.

Nr.	Zusammensetzung in %				Analyse		gef. (ber.)
	m_1	m_2	m_3	Histamin	% C	% H	% N
XLVI	30	62	3	5	58,1 (61,7)	7,9 (7,9)	11,8 (12,3)
XLVII	28	60	5	7	57,9 (61,5)	7,8 (7,9)	12,9 (13,1)
XLVIII	62	28	4	6	53,3 (56,2)	6,99 (7,4)	8,92 (11,1)
XLIX	28	9	27	36	51,7 (53,9)	7,9 (8,15)	15,9 (17,2)

Polyelektrolyt mit niedermolekularem Schutzstoff als Gegenion

Das Copolymere aus 10% 4-Vinylpyridin und 90% Vinylpyrrolidon (L) (Bedingungen wie bei der Homopolymerisation) wurde mit Monoammoniumamidothiophosphat bei -10°C (in 5%iger Lösung in Äthanol/H_2O 1:1 versetzt und 3 h gerührt. Dann bei -5°C das Lösungsmittel abgezogen und bei 0,5 Torr getrocknet. Die Substanz gibt bei Raumtemperatur mit Feuchtigkeit H_2S ab.

Copolymeres (L): Analyse: 10% C_7H_7N + 90% C_6H_9NO

gef.: 67,8% C; 7,6% H; 11,5% N
ber.: 67,7% C; 7,8% H; 12,7% N

Monoammonium-amidothiophosphat (LI)

Ansatz: 2,94 g (0,02 Mol) Diammoniumamidothiophosphat, analysenrein, nach der Vorschrift von Fabius dargestellt[54], werden bei -10°C in 100 ml 40% Äthanol/H_2O gelöst und dann auf -20°C abgekühlt. Unter Rühren werden 0,02 Mol 5n HCl zugetropft. Nach 10 Minuten werden 300 ml Äthanol hinzugefügt und bei -20°C das ausgefallene Monoammoniumamidothiophosphat abgesaugt. Das feuchte Phosphat wird sofort mit dem Copolymeren weiter umgesetzt.

Ansatz: 21g Copolymeres in 200ml 50% Äthanol werden bei -10°C 6 h lang mit 2,6g Monoammoniumsalz (LI) gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und bei 0,5 Torr, -5°C getrocknet.

Ausbeute: 22,9g (LII)

Analyse: gef.: 44,2% C; 6,8% H; 12,7% N
ber.: 61,9% C; 7,5% H; 13,5% N

Analyse des Phosphats: $H_7N_2O_2PS$ (LI)

gef.: 5,37% H; 20,4% N
ber.: 5,37% H; 21,5% N

3.2.3. Copolymerisationsparameter

Zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 von Methacrylhomocysteinthiolacton (XVI) und N-Acryl-2-methylthiazolidin (XVII) wurden Gemische mit Styrol und 0,5 Mol-% AJBN als Initiator copolymerisiert:
Styrol wurde frisch destilliert (Sdp. 45°C/15 Torr), die Monomeren analysenrein eingesetzt. Die Ansätze mit N-Acryl-2-methylthiazolidin/Styrol wurden in Substanz bei 60°C ± 0,2° durchgeführt und die Umsätze im Dilatometer verfolgt. Methacrylhomocysteinthiolacton/Styrol wurden in 50 ml Benzol gelöst und bei 60°C ± 0,2° in ausgeheizten 100 ml Kolben copolymerisiert. Die Versuche wurden nach Umsätzen von 6-8% abgebrochen.
Zur Reinigung wurden die Copolymeren zweimal in Benzol gelöst und in Methanol ausgefällt und anschließend 4 Tage bei 1mm Hg und 40°C getrocknet.

Die Tabellen 24 und 25 zeigen die Ergebnisse. Die Stickstoff=werte sind aus zwei Analysen gemittelt und daraus wurden die molaren Verhältnisse m_2/m_1 im Polymeren errechnet.

Tabelle 35: Copolymerisation von N-Acryl-2-methylthiazolidin (M_1) und Styrol (M_2)

M_1/M_2	Zeit [Min.]	Umsatz	% N	m_1/m_2	$[\eta]$ $[\frac{cm^3}{g}]$
4,00	200	10,6	6,63	1,716	33,5
2,00	125	8,7	5,40	1,061	
1,00	110	6,3	4,53	0,716	
0,50	92	4,7	3,42	0,408	
0,25	120	4,8	2,09	0,217	40,0

Tabelle 36: Copolymerisation von Methacrylhomocystein=thiolacton (M_1) und Styrol (M_2)
Reaktionsdauer: 180 Minuten

M_1/M_2	Umsatz	% N	m_1/m_2
0,25	6,8	3,2	0,386
0,50	3,0	4,0	0,577
1,00	5,9	4,95	0,915
2,00	5,9	5,66	1,321
4,00	3,4	6,55	2,260

Aus Tabelle 35 bzw. 36 werden r_1 und r_2 nach der Formel[42)]

$$r_2 = r_1 \frac{a^2}{b} + (\frac{a}{b} - a)$$

$$a = \frac{M_1}{M_2} \qquad b = \frac{m_1}{m_2}$$

gegeneinander aufgetragen. Der Schnittpunkt der Geradenschar ergibt r_1 bzw. r_2 (Methode nach Mayo und Lewis).[42)]

3.3. Kinetische Messungen

3.3.1. Dilatometermessungen[51)]

Zur Ermittlung der Polymerisationsgeschwindigkeiten wurden die Monomeren sowie Styrol als Vergleichssubstanz unter folgenden Bedingungen polymerisiert:

1) Sauerstoff-freies Arbeiten in Stickstoffatmosphäre

2) Polymerisation in Substanz
3) Initiatorkonzentration 0,35 Mol-% AIBN
4) Polymerisationstemperatur 59,7 bzw. 50,3°C ± 0,1°C
5) Umsätze ca. 10-15%

Als Polymerisationsgefäße dienten modifizierte Dilatometer nach Schulz, Henrici und Olivé[39] mit eingeschliffener und graduierter Kapillare (10^{-6} l-Graduierung). Gasbildung während der Polymerisation wurde durch vorheriges Entgasen bei 5 Torr weitgehend vermieden.

Reproduzierbarkeit der Messungen

Die Reproduzierbarkeit der Meßwerte wurde durch Vergleiche zweier unter gleichen Bedingungen durchgeführten Messungen kontrolliert (vergl. Allg. Teil Abb. 2, Kurve 2). Demselben Zweck diente auch die Messung von Styrol zu Beginn und am Ende der Meßreihe, die damit gleichzeitig die Konstanz der Initiatorlösung bestätigte (vergl. Allg. Teil, Abb.2, Kurve 1).

3.3.1.2. Ermittlung der Polymerisationsumsätze

Bei der Vinylpolymerisation ist der Umsatz unabhängig vom Molekulargewicht, erfahrungsgemäß direkt proportional der Kontraktion.[52] Deshalb konnte das Verhältnis der Kontraktion zum Umsatz aus der Endkontraktion und dem Endumsatz bestimmt werden. Der für Styrol ermittelte Kontraktionswert von 0,170% Kontraktion pro 1% Umsatz stimmt mit dem Literaturwert[53] von 0,177% Kontr. / 1% Umsatz im Bereich der Meßgenauigkeit überein.

3.3.2. Viskosimetrische Messungen an Polymeren

Die Viskositätsmessungen wurden mit einem modifizierten Ubbelohde-Viskosimeter durchgeführt, bei dem zwischen Vorratsgefäß und Meßkapillare eine Fritte eingeblasen war. Auf diese Weise wurden alle Lösungen direkt vor der Messung nochmals filtriert. Als Lösungsmittel diente Benzol oder Methylenchlorid. Die Messungen wurden in einem Thermostaten bei 25°C ± 0,2°C durchgeführt.

Die Ermittlung des Staudinger-Index [η] erfolgte durch graphische Extrapolation der η_{sp}/c-Werte (c in g/100 ml) zur Konzentration Null. Es wurden jeweils 3 bis 5 Konzentrationen gemessen. Die Viskositätszahlen der Poly-S-vinylthiokohlensäureester sind in meiner Diplomarbeit[51)] beschrieben. Die Meßergebnisse für die Homo- und Copolymerisate sind in Tabelle 30 zusammengefaßt.

Tabelle 30: Viskositätsmessungen an den Homo- und Copolymeren (vergl. Abschnitt 3.3.)
T = 25°C

Substanz Nr.	Lösungsmittel; t_o	t_1 [sec]	c [g/100ml]	η_{spec}	$\eta_{spec/c}$ [100ml/g]	[η] [cm^3/g]
XLII	CH_2Cl_2 73,5sec	122,3	2,09	0,662	3,316	29,0
		113,1	1,71	0,540	0,3159	
		107,0	1,45	0,459	0,316	
		98,1	1,11	0,332	0,299	
		93,1	0,89	0,268	0,296	
XLIII	CH_3OH 168,8sec	226,9	2,66	0,348	0,1308	6,8
		206,1	1,94	0,221	0,1139	
		195,0	1,52	0,156	0,1026	
		185,6	1,12	1,100	0,0894	
		180,2	0,89	0,079	0,0882	
XLIV	CH_2Cl_2	132,7	2,50	0,40	0,160	12,0
		120,9	1,88	0,273	0,145	
		114,6	1,50	0,209	0,139	
		110,7	1,25	0,169	0,135	
		108,1	1,07	0,140	0,131	
		106,2	0,94	0,120	0,128	

Tabelle 31: Viskositätsmessungen des Terpolymeren (XLI) bei verschiedenen Initiatorkonzentrationen
T = 25°C, Lösungsmittel: $CHCl_3$

% AJBN	t_1 [sec]	c [g/100ml]	η_{spec}	$\eta_{spec/c}$ [100ml/g]	[η] [cm^3/g]
0,2 t_o=62,4sec	88,7	2,40	0,422	0,176	12,5
	81,2	1,844	0,301	0,164	
	74,9	1,332	0,201	0,151	
	71,8	1,043	0,151	0,145	
	69,6	0,774	0,118	0,142	
0,35 t_o=63,8sec	90,8	1,752	0,423	0,244	13,8
	78,5	1,180	0,231	0,197	
	74,0	0,878	0,161	0,184	
	70,1	0,627	0,100	0,159	
	68,8	0,463	0,079	0,017	

Tabelle 31 (Fortsetzung)

1,5	130,5	3,05	1,09	0,357	26,5
t_o=62,5sec	111,6	2,34	0,81	0,345	
	100,3	1,91	0,61	0,320	
	90,3	1,45	0,45	0,306	
	79,6	0,98	0,27	0,278	
3,0	102,8	2,31	0,64	0,199	14,6
t_o=60,6sec	90,2	2,47	0,44	0,179	
	81,0	1,78	0,29	0,165	
	76,5	1,40	0,22	0,159	
	73,0	1,04	0,17	0,161	
0,5*)	68,9	3,02	0,106	0,0352	3,15
t_o=62,3sec	67,6	2,74	0,085	0,0312	
	67,3	2,49	0,081	0,0326	
	66,3	2,10	0,064	0,0305	
	66,1	1,82	0,061	0,0335	
	65,1	1,52	0,046	0,0302	

*) Bei diesem Polymerisationsansatz wurde 1% Benzylmercaptan als Regler zugesetzt.

3.4. Tierteste

3.4.1. Material und Methoden

1. Haltung und Bestrahlung der Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 20-25 g schwere weibliche Mäuse (NMR I), 200-300 g schwere männliche Ratten (SIV 50) benutzt. Mäuse wurden zu je 10 Tieren, Ratten zu je 5 Tieren in Plexiglaskästen bei einer konstanten Zimmertemperatur von 22°C gehalten. Sie erhielten Wasser und Standardfutter zur ständigen Verfügung.

Für die 200 KV Röntgenbestrahlung wurden Plexiglaskästen (18x18x5 cm), die durch ein Nylongitter abgedeckt waren, verwandt.

2a. Der tägliche Gewichtsverlust

Wie bereits bekannt, besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen der absorbierten Strahlendosis und der Zeitspanne, die vergeht, bis die Tiere ihr Ausgangsgewicht wieder erreicht haben. In den Versuchen wurden die Tiere einzeln, einmal vor und dann täglich bis zum 30. Tage nach der Bestrahlung immer

zur gleichen Tageszeit gewogen. Trägt man den prozentualen Gewichtsverlust der Tiere in Abhängigkeit von der Zeit nach der Bestrahlung auf, so erhält man Gewichtsverlust-Kurven, bei denen nur die Mittelwerte aufgetragen sind (vergl. Allg. Teil, Abb. 21).

2b. Die Ermittlung des Dünndarmgewichtes

Zusätzlich zu den oben angegebenen Parametern erfolgte die Untersuchung der Dünndarmgewichte bei 10 Ratten. Nach dem Verfahren von Quastler und Hampton[36] wurde der freipräparierte Dünndarm gewaschen, sorgfältig durchgespült und dann auf eine Einheitslänge von 100 cm gebracht. Nach Abtupfen mit Filterpapier erfolgte die Messung des Gewichtes in feuchtem Zustand und nach 16stündigem Aufenthalt bei 100°C die des Trockengewichtes (vergl. Allg. Teil, Abb. 22).

2c. Histologische Untersuchungen am Dünndarm bei Ratten

Gleichzeitig erfolgte eine Überprüfung der histologischen Schäden am Dünndarm. Bis zum 14. Tag p.r. wurden alle 2 Tage histologische Schnitte vom Dünndarm der Versuchs- und Kontrolltiere angefertigt. Als Anfärbemittel diente Hämatoxilin-Eosin. Die zelluläre Feinstruktur wurde außerdem an elektronenoptischen Bildern überprüft.

2d. Die Anzahl der Erythrozyten und Leukozyten

In den Strahlenschutzversuchen wurden außerdem an je 40 Ratten, die mit 700, 800 und 900 rad bestrahlt wurden, die zahlenmäßigen Veränderungen der Erythrozyten und Leukozyten untersucht. Aus je 10 Einzelwerten ergaben sich die in Abb. 20 gezeichneten Mittelwerte. Die Zählung der Erythrozyten und Leukozyten erfolgte in der Zählkammer nach Thoma.

3. Dosisbestimmung bei Bestrahlungen

Bekanntlich ist die Interpretation strahlenbiologischer Effekte insofern noch unbefriedigend, als die Dosimetrie bei einzelnen Strahlenarten problematisch ist. Bei alleiniger Verwendung

von Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen ist als Dosiseinheit das "R" gebräuchlich. Bei Verwendung von Korpuskularstrahlen (Neutronen, Protonen, Elektronen u.s.w.) wurde als Einheit der Gewebedosis das "rad" festgesetzt. Es bezeichnet die an der interessierenden Stelle im Gewebe pro Masseneinheit absorbierte Energie. Die absorbierte Dosis von 1 rad ist definitionsgemäß gleich einer absorbierten Energie von 100 erg/g Gewebe. Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen von 1 rad deponieren im Gewebe etwa 93 erg/g. Hier entspricht also 1 R $\triangleq$ 0,93 rad.

3a. Die Dosisbestimmung bei der 200 KV Röntgenbestrahlung

Der Röntgenwert, d.i. die Dosisleistung einer Röntgenröhre in 50 cm frei Luft, läßt sich mit Hilfe der Fingerhutkammer 37840 zum Philips-Universaldosimeter (Eichung durch die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig) messen. Der Wert betrug 70 R/min. Aus ihm und dem Rückstreufaktor berechneten sich die Daten für die einzelnen Dosen. Für den Bestrahlungsabstand von 30 cm betrug die Dosisleistung 140 R/min.

3.4.2. Sterblichkeit der Versuchstiere nach Behandlung mit makromolekularen Schutzsubstanzen

Die bestrahlten Tiere wurden täglich bis zum 30. Tag p.r. kontrolliert und die Absterberate festgestellt. Es ergab sich in allen Messungen ein Absterbemaximum, welches bei geschützten wie bei ungeschützten Tieren bei gleicher Überlebensrate in dem gleichen Zeitintervall p.r. lag. In den folgenden Tabellen sind Art und Menge der injizierten Substanz sowie Zeitdifferenz Δ t a.r., Röntgendosis in R, Mortalitätsrate und Anzahl der Tiere im Versuchskollektiv angeführt. Die sich daraus ergebenden $LD_{50/30}$-Werte und Dosisreduktionsfaktoren (DRF) sind bereits im Allgemeinen Teil beschrieben (Abschnitt 2.3.).

Polymere des Typs 3

Mercaptale als Schutzgruppe (S):

Tabelle 37: (S) = CH_2=CH-S-CH_2-S-C_2H_5 (XXXV)

a) Tierart: Maus, 2 mg i.p. in 0,5 ml 5%igem Äthanol

t a.r.[Min.]	Dosis [rad]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
30	700	118	97,5
	800	116	95
60	700	57	91
	800	60	100
180	700	60	97
	800	60	100
360	700	120	90
	800	120	95
4 mg i.V.			
180	650	59	66
	750	59	100
	850	56	100

b) Tierart Ratte, 10 mg i.v.

30	700	40	5
	800	40	20
	900	40	95
60	700	25	24
	800	25	40
	900	25	88

Tabelle 37 (Fortsetzung)

t a.r.[Min.]	Dosis [rad]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
180	700	25	12
	800	25	36
	900	25	56
	950	25	90
360	700	20	70
	800	20	60
	900	20	90

Tabelle 38 : (S) = CH_2=CH-S-CH_2-S-CH(CH_3)$_2$ (XXXVa)

Tierart: Maus, 2 mg i.p.

t a.r.[Min.]	Dosis [rad]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
30	700	60	95
	800	60	100
60	700	120	91
	800	120	100
360	700	60	88
	800	60	98

(S) = CH_2=CH-S-CH_2-SCH_3 (XXXVb)

30	700	100	65
	800	100	98
60	700	100	80
	800	100	100
360	700	60	90
	800	60	100

1 mg i.v., Tierart: Ratte

40	700	40	25
	800	40	85

Polymere des Typs 2

Tabelle 38 : S = $CH_2=CCH_3-CO-NH-CH(CH_2-CH_2-S-CH_2)-CO$ (XXXVII)

a) Tierart: Maus, 2 mg i.p.

t a.r.[Min.]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
30	600	60	40
	700	60	81
	800	60	98
60	600	60	33
	700	60	100
	800	60	100
360	600	60	40
	700	60	90
	800	60	98
4 mg i.V.			
180	650	60	53
	750	60	75
	850	60	91

b) Tierart: Ratten 4 mg i.V.

30	700	40	15
	800	40	45
	900	20	50
10 mg i.V.			
30	700	20	25
	800	20	25
	900	25	72
	950	20	100
60	700	20	5
	800	20	15
	850	20	60
	900	20	70
180	700	25	8
	800	25	44
	850	20	60
	900	25	72
	950	20	94
360	750	30	26
	850	30	60
	900	30	86

Tabelle 39 : Ⓢ = CH_2=CH-CO-N(-CH_2-CH_2-)-CH(CH_3)-S- (XXXVIII)

Tierart: Maus, 2 mg e.p.

t [Min]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
30	600	60	60
	700	60	70
60	700	60	100
	800	60	100
360	700	60	95
	800	60	97

Tabelle 40 : Ⓢ = CH_2=CH-CO-N(-CH_2-CH_2-)-CH(CH_3)-S-

Tierart: Maus, 10 mg i.p.

a) Substanz Nr. XLV

t [Min]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
30	700	60	80
	800	60	97
180	700	60	95
	800	60	100
360	700	60	100
	800	60	98

b) Substanz Nr. XLIII

30	700	60	91
	800	60	98
180	700	60	98
	800	60	93
360	700	60	95
	800	60	100

Tabelle 41 : Substanz Nr. XLI

Tierart: Maus, i.p., t = 1/2 h a.r.

Substanzmenge [mg/Maus]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
2	700	60	95
	800	60	98
6	700	60	96
	800	60	98
t = 3 h a.r.			
6	700	60	90
	800	60	100
12	800	90	86
15	850	160	88
t = 6 h a.r.			
12	700	80	90
	800	80	93
Maus, i.V. 3 h a.r.			
7,5	650	60	20
	750	60	75
	850	60	96

Tabelle 42 : Substanz Nr. XLI

Tierart: Ratte, 15 mg i.V., Viskositätszahl, $[\eta]$ = 13,8 $\frac{g}{cm^3}$, dem entspricht ein Mittleres Molekulargewicht $\bar{M}$ 30 000.

t [h]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
0,5	700	40	45
	800	40	80
1	750	30	20
	850	30	73
	950	30	73
3	750	30	26
	800	30	26
	850	30	66
	900	30	80
	1000	30	86
6	750	20	10
	850	20	25
	950	40	43
	1050	40	70
	1150	20	95
22	700	30	0
	800	30	33
	900	30	66
48	700	30	13,3
	800	30	26,0
	900	30	53,3
192	700	30	0
	800	30	13,3
	900	30	21,4

Tabelle 43 : Substanz Nr. XLI mit verschiedenen Viskositätszahlen $[\eta]$
Tierart: Ratte, 15 mg i.V.

a) $[\eta] = 3{,}15\ g/cm^3$ entspricht $\bar{M} = 2800$

t [Std.]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
1	750	30	13,3
	850	30	26,6
	950	30	73,3
6	750	30	13
	850	30	40
	950	30	53

b) $[\eta] = 26{,}5\ g/cm^3$ entspricht $\bar{M} = 80\ 000$

1	750	30	6
	850	30	13
	950	30	66
6	750	30	13
	850	30	46
	950	30	66

Tabelle 44 : Polyelektrolyt mit Histamin als Gegenion.
Substanz Nr. XLVI

a) 5% Histamin. Tierart: Ratte, 15 mg i.V.

t [Std.]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
1	750	30	13,3
	850	30	46,6
	950	30	73,3
6	700	30	40
	800	30	46
	900	30	66,6

b) Substanz Nr. XLVIII, 6% Histamin

1	750	30	26,6
	850	30	53,3
	950	30	66,6
6	750	30	53,3
	850	30	73,3
	950	30	80

c) Substanz Nr. XLVII, 7% Histamin

1	750	30	8,3
	850	30	49,9
	950	30	49,9
6	750	30	33
	850	30	46
	950	30	60

Tabelle 45 : Polyelektrolyt mit Ammoniumamidothiophosphat als Gegenanion (LII)
Tierart: Ratte, 4 mg i.V.

t [Std.]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
1	750	30	6,6
	850	30	6,6
	950	30	46,6
6	750	20	20
	850	30	26,6
	950	20	36

Tabelle 46 : Modellsubstanzen
Tierart: Ratte

a) Acetyl-2-methylthiazolidin 2 mg i.V.

t [Std.]	Dosis [R]	Tierzahl	Mortalität nach 30 Tagen in %
3	700	20	45
	800	20	80
	900	20	100
6	700	20	30
	800	20	70
	900	20	90

b) N-Acetylhomocysteinthiolacton 2 mg i.V.

6	700	20	50
	800	20	70
	900	20	100
3	700	30	0
	800	30	20
	900	30	93

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden ungesättigte N- und S-haltige Verbindungen dargestellt und ihr Polymerisationsverhalten untersucht. Copolymerisate dieser Monomeren mit Vinylpyrrolidon bzw. Acrylsäure wurden in Tierversuchen als langfristig wirksame Strahlenschutzsubstanzen eingesetzt.

1) S-(ß-Chloräthyl)-thiolkohlensäurechlorid wurde mit Aminen bzw. Alkoholen und Mercaptanen zu den entsprechenden S-ß-Chloräthylderivaten der Thiokohlensäure umgesetzt. Durch Dehydrohalogenierung mit K-tert.butylat wurden daraus die S-Vinylverbindungen dargestellt (CH_2=CH-S-CO-X-R).

2) Die Monomeren lassen sich radikalisch mit Azobisisobuttersäuredinitril (AIBN) glatt polymerisieren, da die im Wachstumsschritt gebildeten Polymerradikale durch eine mögliche Oktetterweiterung am Schwefel stabilisiert werden. Das Polymerisationsverhalten der Mono- und Dithiokohlensäureester wurde kinetisch verfolgt und die Bruttopolymerisationsgeschwindigkeiten (Vp) mit Spektraldaten verglichen.

a) Der Einfluß der Substituenten (R) auf die Vinylgruppe im Grundzustand wurde mit Hilfe der chemischen Verschiebung (τ) der Vinylprotonen untersucht. Die induktiven Einflüsse der Alkylsubstituenten (R) lassen sich in der Reihe der Dithiokohlensäureester durch die NMR-spektroskopisch ermittelten α - bzw. ($\tau_b - \tau_c$)-Werte erfassen.

b) Die Bruttopolymerisationsgeschwindigkeiten (Vp) der Dithiokohlensäureester hängen ebenfalls von den Alkylsubstituenten (R) ab. Die Substituenteneinflüsse lassen sich in diesem Fall sowohl induktiv als auch sterisch interpretieren.

c) Die NMR-Daten der Monothiokohlensäureester unterscheiden sich erwartungsgemäß von den entsprechenden Dithiokohlensäurederivaten. Die für die entsprechenden Mono- und Dikohlensäurederivate gemessenen Vp-Werte stimmen jedoch innerhalb der Fehlergrenzen überein. Dies deutet auf ein Überwiegen des sterischen Einflusses auf die radikalische Polymerisation von S-Vinylthiokohlensäurederivaten hin.

3) Biogene Amine und 2-Methylthiazolidin werden mit Acryl- bzw. Methacrylchlorid zu den entsprechenden Amiden umgesetzt und analytisch sowie spektroskopisch charakterisiert.

a) Die Ermittlung der Copolymerisationsparameter der Acryl- und Methacrylamidderivate mit Styrol hat gezeigt, daß sich diese Monomeren in das Reaktionsverhalten der Acrylamide einreihen lassen.

4) Aus den dargestellten Monomeren wurden durch Copolymerisation testfähige makromolekulare Strahlenschutzsubstanzen synthetisiert. N-Vinylpyrrolidon wurde als Comonomeres eingebaut, da es die Polymeren wasserlöslich macht und ihre Körperverträglichkeit erhöht. pH-regulierbare Polyelektrolyte wurden durch zusätzliche Einführung von Acrylsäure dargestellt. In Toxizitätsuntersuchungen an Tieren erwiesen sich Polymere mit Acrylsäureanteilen über 5% als sehr toxisch.

5) Der Einfluß der dargestellten Copolymerisate auf die Mortalität röntgenbestrahlter Ratten und Mäuse wurde qualitativ und quantitativ untersucht.

a) Makromolekulare Strahlenschutzsubstanzen, abhängig von ihrer Zusammensetzung, erwiesen sich bei einer für Kontrolltiere letalen Strahlendosis als wirksam. Die aus den Dosis-Effekt-Kurven ermittelten DRF-Werte liegen zwischen 1,1 und 1,5. Sie sind mit den Werten bekannter S-haltiger niedermolekularer Schutzstoffe vergleichbar.
Über die bisher vorliegenden Ergebnisse auf dem Strahlenschutzgebiet hinausgehend konnte erstmals gezeigt werden, daß langfristige Schutzwirksamkeit auch im letalen Bestrahlungsbereich möglich ist. Während die niedermolekularen Schutzstoffe lediglich im Minutenbereich wirksam sind, behalten die untersuchten makromolekularen Strahlenschutzsubstanzen ihre Wirksamkeit im Stunden- und für ein Polymerisat auch im Tagebereich.

b) Bei vergleichenden Untersuchungen mit den niedermolekularen Modellverbindungen zeigte sich, daß die Wirkweise makromolekularer Schutzstoffe einerseits durch verzögerte Hydrolyse niedermolekularer Schutzgruppierungen (Depot-

effekt), andererseits durch spezielle Eigenschaften auf= grund ihrer makromolekularen Struktur erklärbar ist.

c) Tierversuche, bei denen der polymere Schutzstoff ver= schieden appliziert wurde (i.p. - i.v.) ergaben, daß die im Falle der i.p.-Gabe verringerte Schutzwirksamkeit ver= mutlich auf verzögerter Resorption des Schutzstoffes aus der Bauchhöhle beruht.
Polymere Schutzstoffe verschiedenen mittleren Molekularge= wichts (3 000 bis 80 000) zeigten bei hoher Schutzwirksam= keit keine signifikanten Differenzen.

d) Polyelektrolyte mit schutzwirksamem Gegenion zeigten im Tierversuch keine zusätzliche Wirksamkeit durch die Kombination von hydrolytisch langsam abspaltbarer Schutz= gruppe und ionisch rasch austauschbarem Schutzstoff.

6) Die im Anhang erwähnten histologischen Untersuchungen, Ganz= körpergewicht- und Blutbestimmungen bei den Versuchstieren be= stätigten die bei den Mortalitätsmessungen erhaltenen Ergebnis= se über die Wirksamkeit der verwendeten makromolekularen Strah= lenschutzsubstanzen.

5. Literaturverzeichnis

1) Patt H.M., E.B.Tyree, R.L.Straube, D.E.Smith: Science 110 (1949) 213
2) Bacq Z.M.: Chemical Protection against ionizing Radiation. Springfield/USA 1965
3) Koch R., W.Schwarze: Arzneimittelforschung 7 (1957) 576
4) Graul E.H., G.Kunitsch: Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen 61 (1964) 1053
5) Langendorff H.: Arzneimittelforschung 15 (1965) 463
6) Langendorff H., H.J.Melching, Chr.Streffer: Strahlentherapie 116 (1961) 1
7) Melching H., Chr.Streffer, U.Allert: Strahlentherapie 124 (1964) 288
8) Mönig H., R.Koch: Biophysik 3 (1961) 11
9) Koch R., H.Langendorff, H.Mönig: Atomkernenergie 11(1966)209
10) Mönig H., R.Koch, W.Pfaff: Biophysik 4 (1968) 311
11) Haley T.J., Flesher A.M., L.Mavis: Arch.int.de Pharmacodyn. et de Thérapie Vol. 138 (1962) 133
12) Bacq Z.M.: Zitat 2) Seite 17-23
13) Eldjarn L., A.Pihl: Progress in Radiobiologie, Oliver and Boyd, Edinburgh 1956, S. 249
14) Künkel H.A., G.Höhne, H.Maass: Z.Naturforsch. 12b(1957)144
15) Koch R.: Katastrophenmedizin (1965) 3
16) Bacq Z.M., Zitat 2) S. 126
17) Braun,W., G.Stille, V.Wolf: Arzneimittelforschung 7 (1957) 753
18) Koch R., W.Schwarze: Arzneimittelforschung 7 (1957) 580
19) Brenk H.A.S., N.Haas: Int.J.Radiat.Biol. 3 (1961) 73
20) Fleming K., M.Langendorff: Strahlentherapie 128 (1965) 109
21) Langendorff M., H.J.Melching, H.Langendorff, R.Koch, R. Jaques: Strahlentherapie 104 (1957) 338
22) Ringsdorf H.: Strahlentherapie 132 (1967) 627
23) Overberger C.G., B.V.Bonsignore: J.Am.Chem.Soc. 80 (1958) 5431
24) Ward J.F., M.M.Urist: Int.J.Rad.Biol. 12 (1967) 209
25) Wippler C.: Nucleonics (1960) August, 68

26) Burger H., J.Lehmann: Naturwiss. 41 (1954) 190
27) Burger H., H.Grabinger, J.Lehmann: Strahlentherapie 95 (1954) 399
28) Graul E.H., K.Damminger, W.Rüther: Strahlentherapie 115 (1961) 187
29) Overberger C.G., H.Ringsdorf, B.Avchen: J. med. Chem. 8 (1965) 862
30) Bacq Z.M.: Arch. int. Pharmacodyn. 139 (1962) 85
31) Pany J.: Naturwissenschaften 50 (1963) 734
32) Gollmer K.D., F.H.Müller, H.Ringsdorf: Makromol. Chem. 92 (1966) 122
33) Kroker R., H.Ringsdorf: Makromol. Chem. 121 (1969) 240
34) Overberger C.G., W.H.Daly: J.Am.Chem.Soc. 86 (1964) 3402
35) Overberger C.G., H.Ringsdorf, N.Weinshenker: J. Org. Chem. 27 (1962) 4331
36) Quastler H., Lanzl E.P. et al.: Amer.J.Physiol. 164 Jan.-March 1951
37) Daly W.H., Universität Brooklyn, Inaugural Dissertation 1962
38) Price C.C., S.Oae: Sulfur Bonding, the Ronald Press Company, New York 1962, S. 27
39) Schulz G.V., G.Henrici, S.Olivé: Z. Elektrochemie 60 (1956) 303
40) Vollmert B., Grundriß der Makromol. Chemie, Springer Verlag 1962, S. 64
41) Brügel W., Th.Ankel, F.Krückeberg: Z. Elektrochem. 64 (1960) 1121
42) Mayo F.R., F.M.Lewis: J. Am. Chem. Soc. 66 (1944) 1595
43) Goldfeder A., G.E.Clarke: Rad. Res. 5 (1956) 609
44) Åkerfeldt: Acta chem. Scand. 20 (1966) 1783
45) Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen, Basel 1960 S. 54
46) Langendorff M., R.Koch: Strahlentherapie 106 (1958) 451
47) Sukyasyan L.: Probl. Gematol.i.Pereliv.Krovi. 4 (1959) 48
48) Schmidt E.: Doktorarbeit Marburg (Manuskript)
49) Chapman W.H., A.E.Jerome: Rad. Res. 4 (1956) 519
50) Smith D.E., H.M.Patt, N.Bink: Fed. Proc. 11 (1952) 149
Nims L.F., E.Sutton: Amer.J.Physiol. 171 (1952) 17
51) Heisler A.G., Diplomarbeit 1966, Marburg

52) Küchler L.: Polymerisationskinetik, Springer Verlag Berlin 1951, S. 34

53) Houwink R., A.J.Stavermann: Chemie und Technologie der Kunststoffe, Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig 1962, Bd. I, S. 194

54) Falius H.: Chem. Ber. 98 (1965) 3270

6. Lebenslauf

Geboren:	9.3.1944 in Blankenfelde Kreis Teltow
Eltern:	Dipl.Ing. Wilhelm Heisler und dessen Ehefrau Johanna Heisler, geb. Abel
Schulbildung:	1950-1954 Volksschule in Kocherstetten Kreis Künzelsau/Württemberg 1954-1958 Progymnasium Künzelsau 1958-1963 Robert-Mayer-Gymnasium Heilbronn a.N.
Reifeprüfung:	13.3.1963 bestanden.
Hochschulbildung:	30.4.1963 Studienbeginn an der Philipps-Universität Marburg Fach: Chemie
Diplom-Chemiker-Vorprüfung:	16.12.1964 bestanden
Diplom-Chemiker-Hauptprüfung:	6.5.1966 bestanden
	Mai-September 1966 Diplomarbeit im Institut für Polymere der Philipps-Universität unter Anleitung von Prof. Dr. F.H. Müller
Auslandsstudium:	Oktober 1966 - Juni 1967 DAAD-Stipendium in Aix-Marseille (Frankreich) an der Faculté des Sciences, Marseille St.Jérôme
Doktorarbeit:	Juli 1967 - März 1969 im Institut für Polymere der Philipps-Universität Marburg